

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



TESIS DOCTORAL

**La PET-TAC 18F-FDG en la planificación de radioterapia en cáncer
de pulmón: impacto sobre la actitud diagnóstico-terapéutica.
Estudio en nuestro medio**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Patricia Fierro Alanis

Directores

**José Luis Carreras Delgado
Roberto Carlos Delgado Bolton
Manuel de las Heras González**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física

Ciencias Biomédicas



**LA PET-TAC 18F-FDG EN LA
PLANIFICACIÓN DE RADIOTERAPIA EN
CÁNCER DE PULMÓN:
IMPACTO SOBRE LA ACTITUD
DIAGNÓSTICO – TERAPÉUTICA
ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO**

TESIS DOCTORAL

María Patricia Fierro Alanis

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física

Ciencias Biomédicas



**LA PET-TAC 18F-FDG EN LA
PLANIFICACIÓN DE RADIOTERAPIA EN
CÁNCER DE PULMÓN:
IMPACTO SOBRE LA ACTITUD
DIAGNÓSTICO – TERAPÉUTICA
ESTUDIO EN NUESTRO MEDIO**

María Patricia Fierro Alanis.

Madrid, 2015

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE

DOCTOR

DIRECTORES DE TESIS:

Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado

Catedrático de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear)

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Dr. D. Roberto Carlos Delgado Bolton

Profesor colaborador de la Universidad de La Rioja, Escuela

Universitaria de Enfermería, Universidad de La Rioja

Jefe de Departamento de Diagnóstico por Imagen y Medicina Nuclear,
Hospital San Pedro y Centro de Investigación Biomédica de La Rioja

Dr. D. Manuel De las Heras González

Profesor Asociado del Dpto. de Radiología y Medicina Física

Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Clínico San Carlos

A Diego

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. José Luis Carreras Delgado, a quien admiro profundamente, por ser un ejemplo de profesionalidad, capacidad de trabajo y humanidad, por ser un estímulo y apoyo constante para seguir avanzando en el conocimiento de mi especialidad, por tu disponibilidad y sobre todo por tu cariño.

Al Dr. D. Roberto Carlos Delgado Bolton, a quien agradezco de manera muy especial la gran orientación y ayuda prestada en el desarrollo de este trabajo, pero sobre todo el gran apoyo en lo personal y profesional en el transcurso de mi residencia, gracias por brindarme tu amistad.

Al Dr. D. Manuel de las Heras, jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico San Carlos por abrirme las puertas de su servicio, por su orientación y consejos, imprescindibles en el proceso de realización de este estudio.

A los adjuntos, radiofísicos y técnicos del servicio de Oncología Radioterápica, de donde proceden los pacientes de esta tesis doctoral, por haberme ayudado en la ardua recuperación de datos e imágenes. En especial a los Dres. Gonzalo Vázquez Masedo y Juan Corona Sánchez.

Me gustaría hacer una mención especial a mi querida Dra. Pino Alcántara, gran profesional y persona, con la que “codo a codo” valoramos cada uno de los pacientes y sin la cual no sería posible la realización de éste trabajo.

A todos mis compañeros y personal del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, adjuntos, técnicos, enfermeras y secretarios, donde tuve la suerte y el honor de formarme como especialista. Gracias por tantos años de cariño y experiencias vividas, gracias por permitirme continuar formando parte aunque actualmente ya no esté con ustedes en el trabajo diario.

Especialmente a mis residentes “pequeños” por ser más que compañeros y darme todo su apoyo a la hora de realizar este trabajo y a los “mayores” por los conocimientos laborales y personales transmitidos durante la residencia. Fue un placer compartir la residencia con ustedes.

Mi más profunda gratitud al Dr. Luis Lapeña, gracias por tu orientación, por transmitirme tu tranquilidad y porque tu puerta siempre esta abierta.

Al Dr. Alfredo González Maté quien tuvo un papel muy importante en mi formación no sólo profesional, si no también personal. Gracias por tus consejos y por tu cariño.

A la Dra. María Nieves Cabrera gracias por compartir desinteresadamente tus conocimientos, siempre con una sonrisa., gracias por seguir ayudándome también en la etapa en que me encuentro ahora.

No hay palabras que expresen la gratitud y la deuda que tengo con ustedes... Elisita, José, Cristina, Maria Jesús, Ana, por apoyarme y ayudarme de forma incondicional tendiéndome una mano en lo que fuera necesario, por tanto cariño, por vuestra amistad.

Gracias Vicente por tu ayuda estadística y orientación que han sido fundamentales para el desarrollo de esta Tesis.

Un agradecimiento muy especial al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Santiago de Compostela al cual pertenezco.

A mi Jefe el Prof. D. Álvaro Ruibal Morell, a quien siempre estaré agradecida por el apoyo e insistencia para culminar la tesis y por darme todas las facilidades para desplazarme a Madrid.

A mis compañeros que han sabido estar ahí, ayudándome de forma desinteresada, animándome en los momentos que surgían complicaciones, vuestro cariño y colaboración han sido clave para terminar este trabajo.

En el ámbito personal quiero dar las gracias a mi familia, que han estado presente superando las distancias, cuidándome, animándome e incluso colaborando en su realización. A mis padres que me han transmitido que a través del esfuerzo y el trabajo se llega a los objetivos y son ejemplo de superación y esfuerzo, gracias por tanto amor. Gracias a mis hermanos y mis sobrinos por el cariño, el aliento y la ayuda.

Un agradecimiento especial a Alberto y Silvia siempre interesados en la evolución de éste trabajo, ejemplo del equilibrio entre el disfrute de la vida y excelente profesionalidad.

A mis compañeros de ruta diaria María y José por alentarme y darme facilidades para poder dedicar el máximo tiempo posible a éste trabajo.

Y finalmente de manera muy especial, a mi compañero de vida, Diego, quien me apoyó y acompañó de forma incondicional en todo momento, en la vida diaria que es lo más difícil, gracias por ser en esto también "mi amor, mi cómplice y todo".

A vos Totito que pasaste largas horas acompañándome y privado muchas veces de tus paseos.

A todos los pacientes con cáncer de pulmón, con la intención y el deseo de que éste trabajo tenga impacto hacia una mejor calidad de vida de los mismos.

ÍNDICE

ÍNDICE

SUMMARY	XVII
1.0 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 CÁNCER DE PULMÓN.....	3
1.1.1 DEFINICIÓN.....	3
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.1.3 ETIOLOGÍA.....	4
1.1.4 HISTOLOGÍA.....	5
1.1.5 CLÍNICA.....	9
1.1.6 ASPECTOS MOLECULARES.....	9
1.1.7 CRIBADO.....	11
1.1.8 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	11
1.1.9 TRATAMIENTO DEL CPCNP	18
1.2 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.....	19
1.2.1 FUNDAMENTOS.....	19
1.2.2 MULTIMODALIDAD: PET-TAC.....	20
1.2.3 RADIOTRAZADORES.....	22
1.2.4 INDICACIONES PET-TAC.....	25
1.2.5 PARÁMETROS PARA LA INTERPRETACIÓN DE LA PET-TAC 18F-FDG	26
1.3 RADIOTERAPIA.....	38
1.3.1 GENERALIDADES.....	38
1.3.2 FASES DEL TRATAMIENTO	41
1.4 PET-TAC EN EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.....	50
1.4.1 ASPECTOS ESENCIALES.....	50
1.4.2 NÓDULO PULMONAR SOLITARIO.....	50
1.4.3 LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.....	51

1.4.4	VALOR PRONÓSTICO.....	53
1.4.5	EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.....	54
1.4.6	LA PET-TAC EN EL SEGUIMIENTO.....	56
1.5	EL PAPEL DE LA PET EN LA PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA EN CPCNP.....	57
1.5.1	GENERALIDADES.....	57
1.5.2	IMPACTO EN LA DELINEACIÓN DEL VOLUMEN DIANA Y DOSIMETRÍA.....	58
1.5.3	CONCEPTO DE BTV.....	59
1.5.4	MÉTODOS DE DELINEACIÓN.....	60
1.5.5	GATING RESPIRATORIO PET-TAC.....	61
1.5.6	NUEVOS RADIOTRAZADORES.....	63
2.0	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	67
3.0	OBJETIVOS.....	71
3.1	Objetivo general.....	73
3.2	Objetivos específicos.....	73
4.0	HIPÓTESIS.....	75
5.0	MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
5.1	Diseño del estudio.....	81
5.2	Criterios de selección de pacientes.....	81
5.3	Protocolo PET-TAC 18F-FDG.....	82
5.4	Análisis e interpretación de la imagen.....	87
5.5	Planificación de RT.....	88
5.5.1	Planificación del tratamiento y delimitación de volúmenes.....	88
5.5.2	Realización de la dosimetría del tratamiento.....	91
5.6	Encuesta y recogida de datos.....	94
5.7	Valoración de los cambios en el GTV-T y el número de estaciones ganglionares.....	94
5.8	Valoración del Impacto sobre la actitud diagnóstico-terapéutica.....	96
5.9	Evaluación de la Eficacia.....	97
5.10	Valoración de parámetros de supervivencia.....	101

5.11	Análisis Estadístico.....	102
6.0	RESULTADOS.....	109
6.1	Datos clínicos patológicos de la población a estudio.....	111
6.2	Contraindicación de radioterapia radical.....	113
6.3	Cambios en la intención del tratamiento (radical versus paliativo).....	115
6.4	Cambios en la estadificación.....	115
6.5	Modificación de parámetros de planificación.....	117
6.6	Cambios en el GTV-T medidos sobre el componente PET y TAC de la PET-TAC FDG de planificación.....	117
6.7	Cambio en el número de estaciones ganglionares valoradas por PET-TAC y componente TAC.....	126
6.8	Impacto sobre la actitud diagnóstico- terapéutica.....	129
6.9	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA-RESULTADOS CLÍNICOS.....	133
7.0	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	137
8.0	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	155
9.0	CONCLUSIONES.....	159
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	163
11	APÉNDICE.....	179
11.1	Apéndice I. Cuaderno de recogida de datos (CRD) PET-TAC planificación.....	181
11.2	Apéndice II. Presentación en Congresos de los resultados preliminares de este estudio.....	189
11.3	Apéndice III. Lista de Abreviaturas.....	191
11.4	Apéndice IV: Índice de Tablas.....	195
11.5	Apéndice V: Índice de Figuras.....	197

SUMMARY

Introduction

In the Western world, lung cancer is the leading cause of cancer-related death. It is usually presented as non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). NSCLC accounts for 85% of all lung cancers.

FDG PET/CT has an established role in the staging and management of NSCLC and also plays an increasingly important role in radiotherapy planning.

Currently about half of the patients diagnosed with malignancy are subjected to a radiation treatment, alone or in combination with another treatment. To define the volumes of treatment, CT is the standard diagnostic test. A precise definition of tumour volume to be irradiated is a prerequisite for successful radiotherapy.

For all these reasons it is important for the radiation oncologist to have the availability of molecular imaging methods. PET has the potential to provide this type of information, which has led to the definition of a new concept, the biological target volume (BTV) added to classic radiotherapy and volumes defined by the currently used ICRU 50- 62 and 83.

Goals

The main goal of this study is to assess the impact on the diagnostic and therapeutic approach of FDG PET/CT in radiotherapy planning of patients with non-small cell lung cancer.

The specific goals of this study are to determine: (a) the percentage of cases in which the FDG PET/CT contraindicates radiotherapy with radical intent; (b) the changes on the intention of treatment (curative or palliative) or the type of

treatment performed; (c) the changes in staging (TNM and stage I, II, III and B, IV); (d) the changes in the planning tumour volumen (PTV); (e) to assess whether modified the gross tumour (GTV); (f) the changes in the number of lymph node stations (PET/CT versus CT component); (g) the impact on diagnostic therapeutic attitude; (h) assess the effectiveness in the results or outcomes of patients; (i) evaluate if there is an association between the information provided by the metabolic imaging and survival parameters.

Materials and methods

An observational cross-sectional study was conducted retrospectively. Patients with diagnosis of non-small cell lung cancer referred to the Department of Nuclear Medicine from the Department of Radiation Oncology to perform an FDG PET/CT according to standard protocols for radiotherapy planning in the period of time between March 2009 and October 2013.

All studies were evaluated independently by an nuclear medicine physician expert in PET and a specialist in radiology.

Treatment planning was performed on the PET/CT image in the service of Radiation Oncology Department. At this stage the delineation of the volumes to be treated was conducted delineating organs at risk (OAR), the technique of treatment, prescriptions for the dose to be applied to the volumes irradiated, dose constraints for the OAR.

The PET/CT study performed for radiotherapy planning was assessed retrospectively jointly by a nuclear medicine physician and a radiation oncologist or two nuclear medical physicians in order to define the following parameters:

Target volumen (GTV-T) was delineated in the PET/CT study using visual interpretation.

In all studies, the CT componnet of the PET/CT was assessed to evaluate the presence of atelectasia, post-obstructive pneumonia and mediastinal invasion.

Lymph nodes were defined as pathological when greater than 1 cm in the short axis on CT or with a high FDG uptake on PET. Pathological lymph nodes were pooled taking into account lymph node stations following the IASCL lymph node map. The number of lymph node stations affected taking into account the CT component and the PET component were used as a measure equivalent to the macroscopic nodal volume.

To assess the efficacy of PET/CT we have applied the conceptual hierarchical model that described by Thornbury and Fryback which includes 6 levels of efficacy.

Impact assessment (efficacy levels 3 and 4) were evaluated considering the categories described by Hicks et al: High-impact, moderate, low or no impact.

Survival parameters such as progression free survival (PFS) and Overall Survival (OS) were applied to assess societal efficacy (level 5).

Results

The information provided by the FDG PET/CT contraindicated radiotherapy treatment with radical intent in 13.5% of patients, in 7.7% of cases it changed the intention of curative treatment to palliative and in 23.1% it changed the stage.

In 53% of cases PTV changed and in 20% an increased radiation dose was indicated by the PET/CT information.

The GTV defined by FDG PET/CT was smaller than the one defined by CT (p-value = 0.000852). The presence of atelectasis is associated with significantly higher value of Volume CT Volume respect to PET.

The number of nodal stations in PET is significantly greater than the number of node stations on CT (p-value 0.0342).

In 65.4% of the patients radiotherapy planning with PET/CT presented moderate to high impact. In 100% of those who had no impact, the information was confirmed in the evolution (true positive).

In patients receiving radio-chemotherapy with radical intent OS - 26.3 months and PFS - 14.8 months - were similar to those observed by other groups.

Upon closing of the study, disease progression occurred in 34 patients (65%) and death in 30 cases (58%); eighteen remained free of disease (35%).

Conclusions

1. The use of ^{18}F - FDG PET/CT in the radiotherapy planning provided additional information relevant modifying the diagnostic and therapeutic approach:

- a. PET/CT contraindicated treatment with radical radiotherapy intent, generated changes in intent curative radiotherapy treatment to palliative and staging.

b. FDG PET/CT induced variations in GTV^T and the number of lymph node stations in PET were higher than in CT. Changes in PTV and prescribed dose were observed too.

c. The impact on the diagnostic and therapeutic decisions of PET/CT radiotherapy planning was high to moderate.

2. In patients receiving radical radiotherapy-chemotherapy intention, survival parameters were similar to those reported by other groups.

3. The general hypothesis was met satisfactorily: PET/CT had a moderate to high impact on the diagnostic and therapeutic approach in the planning of radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer.

INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER DE PULMÓN

1.1.1 DEFINICIÓN

El término “carcinoma broncogénico” se utiliza para englobar a todo tumor maligno de estirpe epitelial originado en el epitelio de revestimiento o glandular del árbol bronquial y, dado que constituye el tipo tumoral más frecuente entre las neoplasias pulmonares primitivas (más del 90%), también se le denomina de forma genérica “cáncer de pulmón”.

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón (CP) es un importante problema sanitario. A nivel mundial, es el cuarto tipo de cáncer más común en la mujer (después del de mama, colorrectal y cuello uterino) y el segundo en incidencia en hombres detrás del cáncer de próstata (1).

El CP es altamente letal. En el mundo occidental, el CP es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer (2). En la Unión Europea (UE) es la principal causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres (después del cáncer de mama y el cáncer colorrectal); aunque en Estados Unidos (EE.UU.), el cáncer de pulmón es ya la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres (3), en Europa se prevé para este año que la muerte por cáncer de pulmón ocupe también en mujeres el primer puesto, superando a la muerte por cáncer de mama (2).

La mortalidad por cáncer de pulmón ha sido y continúa siendo más frecuente en hombres que en mujeres (4,5) No obstante, en los no fumadores, existe

una notable excepción a esta tendencia (6,7). Asimismo, en los EE.UU., aproximadamente el 19% del cáncer de pulmón se da en pacientes no fumadoras, en comparación con solo el 9 % para los hombres no fumadores (8).

Por lo que respecta a la edad en el momento del diagnóstico, hay una clara tendencia al aumento, y en España ya son más del 50% los casos de cáncer de pulmón que se producen en sujetos mayores de 70 años (5,9).

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en Europa es del 12% (10) fundamentalmente debido a que en el momento del diagnóstico, solo el 15% de los tumores están localizados, lo que unido a la comorbilidad debida a la edad y al consumo de tabaco, dificulta en muchos pacientes la resección quirúrgica y la aplicación de terapias multimodales (5).

1.1.3 ETIOLOGÍA

El principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón es el tabaquismo, presente en aproximadamente el 90 % de todos los tumores de pulmón (11).

Para prevenir el CP es fundamental entonces, evitar el inicio del consumo de tabaco y estimular su cese. Los estudios publicados demuestran que la duración del hábito tiene mayor influencia que la intensidad del mismo en el desarrollo del CP (12,13).

Los tipos histológicos que muestran una relación más estrecha con el tabaquismo son el carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) y el carcinoma de células escamosas.

En relación a los fumadores pasivos, se cree que aproximadamente el 25% de los CP en personas que no fuman puede deberse a la exposición pasiva al humo del tabaco.

1.1.4 HISTOLOGÍA

1.1.4.1 Clasificación OMS

El esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizado en el año 2004, ha sido la base para la clasificación del cáncer de pulmón (14). Más del 95% de ellos se puede encuadrar en cuatro tipos histológicos principales:

Adenocarcinoma (ADC): En aumento hasta representar en la actualidad el tipo histológico más frecuente. Tiene menos asociación con el tabaco y las metástasis precoces son más habituales, principalmente en las glándulas adrenales y el sistema nervioso central (SNC). Suelen presentarse como un nódulo o una masa periférica, lobulada o espiculada, en muchas ocasiones asintomática. Se encuentra con mayor frecuencia en los lóbulos superiores, puede originarse en áreas afectadas por fibrosis (“cáncer de cicatriz”).

Carcinoma escamoso o Epidermoide: es el que presenta mejor pronóstico y actualmente son los segundos en frecuencia. Su relación es muy intensa con el tabaco y la mayoría se origina en situación central, en los bronquios principales,

lobares o segmentarios, pudiendo producir invasión bronquial o vascular adyacente, atelectasia o masa hilar. Por su localización frecuentemente produce síntomas. Solo un 30% se presenta como tumores periféricos. La cavitación es más habitual que en otros tipos histológicos.

Carcinoma de células grandes: Constituye un 10% de los CP. Suele ser un diagnóstico de exclusión: se trata de tumores con muy pobre diferenciación celular, que no tiene hallazgos histopatológicos de carcinoma de células pequeñas ni diferenciación escamosa ni de adenocarcinoma. Presenta un crecimiento rápido y metastatiza precozmente en el mediastino y SNC. Frecuentemente se presenta como una gran masa periférica.

Carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP): Es el tercer tipo en frecuencia (15%-20%), aunque su incidencia está disminuyendo. Es un tumor agresivo, los pacientes habitualmente se presentan con síntomas generales y metástasis a distancia (90% en estadio IV al diagnóstico). El 98% de los pacientes son fumadores. Estos tumores responden inicialmente muy bien a la quimioterapia, pero suelen desarrollar posteriormente resistencia al tratamiento. La mayoría son tumores centrales con adenopatías mediastínicas voluminosas. No es infrecuente su presentación con un síndrome de vena cava superior.

Mención especial merecen los tumores neuroendocrinos (NET, del término en inglés neuroendocrine tumours), representan un amplio espectro desde tumores poco agresivos de bajo grado, como el tumor carcinoide, hasta otros de alto grado, entre los cuáles se diferencian el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y el carcinoma neuroendocrino de células grandes. El estudio

inmunohistoquímico incluye las determinaciones de Sinaptofisina, Cromogranina, Enolasa Neuronal Específica o CD56.

1.1.4.2 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ADENOCARCINOMA

Tradicionalmente se utilizaba el término «carcinoma broncoalveolar» para definir a los adenocarcinomas pulmonares que presentan crecimiento lepidico en la muestra patológica.

Desde el punto de vista clínico este tipo de tumores incluye una variedad de entidades con tratamiento y pronóstico completamente diferentes y en consecuencia la terminología «carcinoma broncoalveolar» se considera imprecisa (15).

Por este motivo, en la clasificación del adenocarcinoma pulmonar publicada en febrero de 2011 conjuntamente por la *European Respiratory Society* (ERS), la *American Thoracic Society* (ATS) y la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) (16) se desaconseja seguir utilizando el término. En ésta se contemplan ocho categorías que con anterioridad se englobaban bajo el concepto de carcinoma broncoalveolar:

1. Adenocarcinoma in situ.
2. Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
3. Adenocarcinoma predominantemente lepidico (no mucinoso).
4. Adenocarcinoma predominantemente invasivo con componente lepidico no mucinoso.

5. Adenocarcinoma mucinoso invasivo.
6. Adenocarcinoma micropapilar predominantemente invasivo.
7. Adenocarcinoma sólido predominantemente invasivo.
8. Variantes raras de adenocarcinoma invasivo, incluidos mucinoso invasivo, coloide, fetal y entérico.

Desde el punto de vista de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG) puede presentar baja captación del radiotrazador debido a su baja tasa de crecimiento. Existe un estudio reciente que relaciona el valor SUVmax (*Standardized Uptake Value*), con el grado de malignidad de alguna de las ocho categorías mencionadas y el pronóstico. Así, cataloga como (a) bajo riesgo: a las categorías adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma mínimamente invasivo y adenocarcinoma predominantemente lepidico (no mucinoso); (b) riesgo intermedio: mucinoso invasivo, predominante acinar, predominante papilar, y (c) alto riesgo: predominante sólido y adenocarcinoma predominante invasivo micropapilar (17).

1.1.4.3 CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS/ CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS: NUEVOS DESAFÍOS.

El CP se presenta generalmente como Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y Cáncer de Pulmón de células pequeñas (CPCP). El CPCNP constituye aproximadamente el 85% de todos los CP y aunque se presenta como diversos tipos anatomopatológicos, la estrategia terapéutica y el pronóstico es

similar en todos ellos. Sin embargo, el tratamiento y pronóstico es completamente diferente cuando se trata de un CPCP.

Tradicionalmente, ante el diagnóstico de un CPCNP, determinar si se trataba de un adenocarcinoma, un carcinoma escamoso u otro tipo histológico no era un requerimiento que cambiara la conducta terapéutica.

Sin embargo, este enfoque ha cambiado con el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a dianas moleculares. Se debe hacer el máximo esfuerzo por eliminar el diagnóstico de “carcinoma de células no pequeñas sin especificar”. Se recomienda una adecuada obtención de una muestra tumoral para un preciso diagnóstico histológico y análisis molecular, incluso la obtención de una segunda biopsia es aceptable dada la importancia de una caracterización precisa del subtipo histológico (18)

1.1.5 CLÍNICA

Los síntomas y signos estarán en función del lugar de asentamiento del tumor, el modo de crecimiento e invasión locorregional, y la existencia y localización de metástasis o la aparición de síndromes paraneoplásicos.

1.1.6 ASPECTOS MOLECULARES

Las técnicas moleculares avanzadas han identificado amplificación de oncogenes e inactivación de genes supresores en el CPCNP, sobre todo mutaciones en la familia de oncogenes *ras*. La activación del *k-ras* contribuye a la progresión

del tumor especialmente en adenocarcinomas y constituye un factor pronóstico independiente.

La alteración molecular más frecuente en el CPCP es la activación de los oncogenes de la familia *myc*.

Otros cambios moleculares del CP incluyen mutaciones en el gen del retinoblastoma (Rb) y en la proteína *p53*.

El CP en no fumadores es genéticamente distinto del que se presenta en fumadores, incluyendo una menor frecuencia de *k-ras* y una mayor frecuencia de mutaciones en el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, del inglés *epidermal growth factor receptor*). La mutación del EGFR se halla relacionada con los ADC originados en la unidad respiratoria terminal, más frecuente en pacientes no fumadores, en mujeres y en pacientes asiáticos (19).

Las alteraciones del EGFR llevaron al desarrollo de una terapia específica: los inhibidores de la tirosinquinasa (erlotinib, gefitinib). Está demostrado que esta terapia es eficaz cuando las células tumorales tienen determinadas mutaciones del gen del EGFR ubicadas en los exones 19 y 21 en el 90% de los casos, y en menor proporción en los genes 18 y 20. Algunas alteraciones en el exón 18 determinan asimismo resistencia a esta terapéutica. Esto ha dado lugar a que, ante el diagnóstico de un ADC en estadio avanzado, se deban buscar estas alteraciones genéticas que determinarán la posibilidad de tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa (20,21).

1.1.7 CRIBADO

Se ha buscado exhaustivamente una prueba diagnóstica para la detección precoz del cáncer de pulmón, realizando numerosos estudios para establecer la idoneidad de los diferentes test diagnósticos. La TAC de baja dosis (LDCT, por sus siglas en inglés *Low- dose computed tomography*), la radiografía de tórax y el análisis de esputo han sido los más utilizados.

Los resultados del *National Lung Screening Trial* (NLST) en el año 2011 fueron los primeros en mostrar una mayor supervivencia de los pacientes cribados con LDCT frente a la radiografía de tórax, aunque no demostró una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón (22). Dado las limitaciones de la LDCT para el cribado de cáncer de pulmón y que continúa siendo un tema controvertido, las nuevas guías de cáncer de pulmón realizan recomendaciones acerca de los pacientes que se beneficiarían de su uso y desaconseja la radiografía de tórax y la prueba de esputo como pruebas de cribado (18).

1.1.8 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

1.1.8.1 Estadificación actual

Para la estadificación del CP se utiliza la clasificación anatómica TNM (del inglés: tumor, node, metastasis) que permite una descripción estandarizada de los tumores pulmonares, la comparación de resultados entre distintos estudios clínicos y la agrupación de pacientes en estadios dentro de los cuales el pronóstico y tratamiento sean similares (23).

La actual clasificación (IASLC 2009 TNM 7ª edición) (24,25) propone emplear también el sistema TNM para estadificar los CCP y tumores carcinoides.

Las principales limitaciones de la clasificación TNM se derivan del carácter retrospectivo del diseño del estudio y que carecen de detalles anatómicos precisos sobre la extensión tumoral, el número de estaciones ganglionares afectadas o las diferencias entre los distintos lugares de afectación metastásica a distancia. Por este motivo, la IASLC ha puesto en marcha un proyecto prospectivo encaminado a actualizar la clasificación TNM en el año 2016, validando todos los descriptores T, N y M (26). La nueva clasificación es probable que incluya parámetros adicionales, tales como la histología del tumor, marcadores tumorales, genética molecular y datos demográficos de la población (27).

1.1.8.2 Nuevo mapa ganglionar

La IASLC ha propuesto un nuevo mapa ganglionar consensuado internacionalmente y de forma multidisciplinar, que reconcilia las diferencias entre el Mapa ganglionar de Naruke de la *Japan Lung Cancer Society* y el mapa de Mountain y Dresler (28).

El mapa de la IASLC (**Figura 1**) mantiene las estaciones ganglionares de los otros mapas, y agrupa las áreas anatómicamente próximas en regiones ganglionares, para facilitar la clasificación ganglionar.

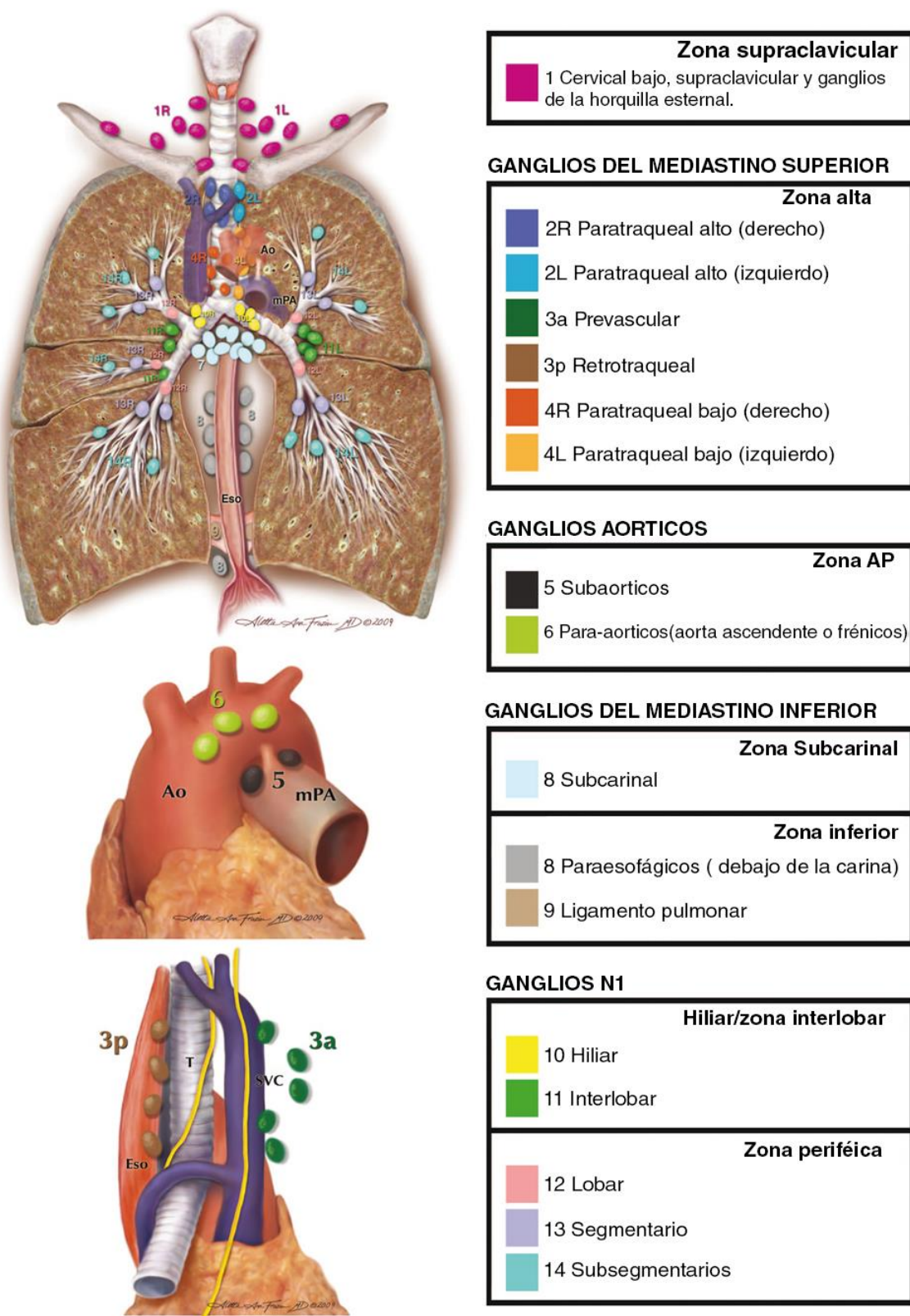


Figura 1- Mapa ganglionar IASLC que agrupa las estaciones ganglionares por zonas
(Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 7ª edición) (28).

1.1.8.3 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN NO INVASIVOS

En los pacientes con sospecha de CP, se recomienda una evaluación clínica completa que proporcione una aproximación inicial de la etapa del tumor. La radiografía de tórax es habitualmente la primera prueba que permite sospechar con una alta probabilidad la existencia de un CP (29).

La TAC con contraste es recomendada en la estadificación inicial (30-32). En relación con el tumor primario (T), la TAC permite obtener una información detallada sobre el tamaño, la localización, las relaciones anatómicas con estructuras vecinas y puede detectar nódulos de muy pequeño tamaño, habitualmente no detectables mediante radiografía de tórax. Con respecto a la invasión de la pared torácica, se han referido cifras de sensibilidad (S) del 83% y de especificidad (E) del 80%, aunque el único signo verdaderamente fiable de invasión es la destrucción ósea (31).

En general, se acepta el tamaño de 1 cm en el eje corto de las adenopatías como el límite superior de la normalidad, aunque este criterio no siempre es útil para discernir entre ganglios malignos y benignos (32). Estas limitaciones en el rendimiento diagnóstico obligan a confirmar los hallazgos de la TAC mediante otras pruebas que aporten mayor sensibilidad como la PET.

1.1.8.4 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN INVASIVOS

1.1.8.4.1 *Estadificación del mediastino*

En pacientes con extensa infiltración tumoral del mediastino y sin metástasis a distancia, la evaluación radiográfica suele ser suficiente sin confirmación mediante estudios invasivos (33).

En cambio en pacientes con discreto aumento de tamaño de ganglios linfáticos (sin metástasis a distancia), con o sin captación de la PET en el mediastino, o en aquellos con captación en PET pero apariencia normal en la TAC, se recomienda la estadificación invasiva del mediastino mediante técnicas invasivas no quirúrgicas como primera opción. Esta recomendación se basa en la disponibilidad de estas tecnologías (Transbronchial needle aspiration [TBNA] o endobronchial ultrasonography [EBUS]) y la adecuada experiencia del operador (33).

La resonancia torácica se recomienda sólo en algunas circunstancias, como en los tumores del úlcus superior por su superioridad sobre la TAC para evaluar la invasión del plexo braquial, los vasos mediastínicos o el cuerpo vertebral.

1.1.8.4.2 *Estadificación extratorácica*

En pacientes con una evaluación clínica normal, sin sospecha de enfermedad extratorácica, considerado para tratamiento con intención curativa según los hallazgos de la TAC torácica, la PET (donde esté disponible) se recomienda para evaluar las metástasis (excepto el cerebro) (33).

Los resultados de la PET, o de la PET-TAC, dada su elevada sensibilidad para detectar metástasis a distancia, pueden ser relevantes para modificar el plan terapéutico. Si la exploración PET-TAC no está disponible para la estadificación, la TAC de tórax debe ampliarse para incluir el hígado y las glándulas suprarrenales para evaluar la enfermedad metastásica.

En los pacientes con estadio clínico III o IV de CPCP se sugiere la realización de imagen del cerebro de rutina con resonancia magnética (RM) (o TAC si ésta no está disponible), incluso en ausencia de manifestaciones clínicas (33).

1.1.8.5 Técnicas que proporcionan el diagnóstico citohistológico del CP

Para el diagnóstico definitivo y la estadificación del CP es necesario obtener muestras del tumor para el estudio anatomopatológico. Si se toman muestras sólo del propio tumor realizamos el diagnóstico, pero si se obtienen de las posibles metástasis, estamos diagnosticando y estadificando el tumor. En general, siempre que sea posible, se tomarán muestras de la lesión que establezca el estadio más avanzado.

1.1.8.5.1 *Componente T*

La citología de esputo es un método aceptable para establecer el diagnóstico, pero de ser negativo deben realizarse otros procedimientos diagnósticos (32).

Asimismo, la Fibrobroncoscopia con biopsia bronquial (BB), biopsia transbronquial (BTB), el estudio citológico del aspirado bronquial (BAS) o del lavado bronquioalveolar (BAL), están indicados para confirmar el diagnóstico en pacientes con sospecha de CP que tienen una lesión central. Sin embargo, se recomienda llevar a cabo más pruebas si la broncoscopia no es diagnóstica y persiste la sospecha (32). La rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia depende de la localización del tumor (central o periférica), y de la forma de presentación (exofítica, submucosa o peribronquial) (33).

La Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF) o la biopsia percutánea guiada mediante métodos de imagen o en algún caso una toracoscopia pueden ser necesarias para llegar al diagnóstico de una lesión sospechosa pulmonar.

1.1.8.5.2 *Componente N*

Existen técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas para la obtención de biopsias de las adenopatías (34,35). En la Tabla 1 y Tabla 2 se enumeran los procedimientos y las estaciones ganglionares a explorar en cada uno.

Técnica	Territorio ganglionar
PAAF transbronquial a ciegas (TBNA) o ecodirigida (EBUS)	2, 3p y 4, 7, 10 y 11.
PAAF transesofágica (EUS-PAAF)	4L, 5, 7, 8 y 9. En ocasiones 4R, 2R y 2L
EUS-PAAF y EBUS-PAAF	Todos los territorios ganglionares mediastínicos (excepto el 6).

Tabla 1- Procedimientos de estadificación mediante técnicas no quirúrgicas

Técnica	Territorio ganglionar
Mediastinoscopia	2R y 2L, 4R y 4L, 7, 10R y 10L
Mediastinotomía anterior paraesternal izquierda	4L, 5 y 6
Toracoscopia	Todos los territorios ganglionares homolaterales (no puede descartar afectación N3).

Tabla 2- Procedimientos de estadificación mediante técnicas quirúrgicas.

1.1.9 TRATAMIENTO DEL CPCNP

La estrategia terapéutica va a depender del estadio clínico, si se trata de un estadio precoz (estadio I y II), de un cáncer de pulmón localmente avanzado (estadio IIIA y IIIB) o de un cáncer de pulmón metastásico (estadio IV).

En los pacientes con CPCNP localmente avanzado no resecable (estadio IIB–IIIB), el tratamiento estándar es la radioterapia combinada con la quimioterapia (simultánea o secuencial) (36). Esta población es la incluida en nuestro trabajo.

1.2 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

1.2.1 FUNDAMENTOS

La PET (Tomografía por emisión de positrones), es una técnica diagnóstica de Medicina Nuclear, que se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones, que permiten la visualización in vivo de diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos (37). El positrón emitido pierde su energía en el medio y, tras recorrer una pequeña distancia (del orden del mm), se combina con un electrón produciéndose una reacción de aniquilación (transformación de las masas del electrón y del positrón en energía). Siguiendo las leyes de conservación de la energía y de la cantidad de movimiento, en la aniquilación se generan dos fotones de 511 keV (fotones de aniquilación) que viajan en la misma dirección y sentidos opuestos, y que pueden ser detectados por detectores situados en oposición (38,39).

A partir de la posición de los detectores que han intervenido en la detección se calcula la Línea de Respuesta (LOR, del inglés Line Of Response) que es la línea recta que contiene el punto en donde se ha producido la aniquilación positrón-electrón. La dirección de las LOR's viene definida intrínsecamente por las leyes que gobiernan la interacción de los positrones con la materia y la aceptación de ambos eventos por parte del sistema se realiza electrónicamente en base a criterios energéticos y temporales. Por ello se dice que un tomógrafo PET se basa en un sistema de "colimación electrónica" y este aspecto es el principal elemento diferenciador entre una cámara PET y las gammacámaras de medicina nuclear con las que comparte sin embargo un sistema de detección basado en cristales de centelleo acoplados a tubos fotomultiplicadores dispuestos según una

configuración en anillo. Los cristales están fabricados con un material centelleador, que emite fotones de luz visible (centelleo) cuando inciden sobre él los fotones de 511 keV resultantes del proceso de aniquilación. Posteriormente, el tubo fotomultiplicador (TFM) convierte los fotones de centelleo en electrones y produce una multiplicación electrónica mediante choques en una serie de electrodos (40).

Los bloques detectores están conectados a la parte electrónica del tomógrafo que determina el cristal concreto en el que se ha producido la detección, y que mediante un sistema de coincidencia, toma la decisión de aceptar o rechazar pares de detecciones producidas en un intervalo de tiempo predefinido, del orden de los nanosegundos, denominado ventana de coincidencia (41).

1.2.2 MULTIMODALIDAD: PET-TAC

En los últimos años se ha producido un desarrollo importante de las cámaras PET. El cambio más significativo ha sido la implantación de los equipos multimodalidad como la PET-TAC y más recientemente, la PET-RM, todavía en desarrollo y aún no ampliamente disponible (42).

La primer cámara PET-TAC diseñada por Townsend fue introducida para el uso clínico en 1998 y comercializada en el 2001 (43); en España se instaló el primer equipo PET-TAC en el 2003. Desde entonces se ha extendido rápidamente, fundamentalmente motivado por la integración de estas dos modalidades, que mejora el rendimiento de la PET o la TAC aisladas.

La PET aporta información de interés sobre la biología tumoral, pero su capacidad de resolución espacial es menor que la de la TAC, que aporta

información de carácter morfológico, estructural o anatómico. La multimodalidad genera una reducción significativa de hallazgos dudosos o indeterminados y un aumento de la eficacia diagnóstica (27).

La disponibilidad de la imagen TAC para realizar las correcciones de atenuación y dispersión fue un beneficio secundario de los equipos multimodalidad. La solución de diseño que se ha impuesto para las cámaras PET-TAC es la disposición de un tomógrafo TAC en tándem con el equipo PET (Figura 2) (43).

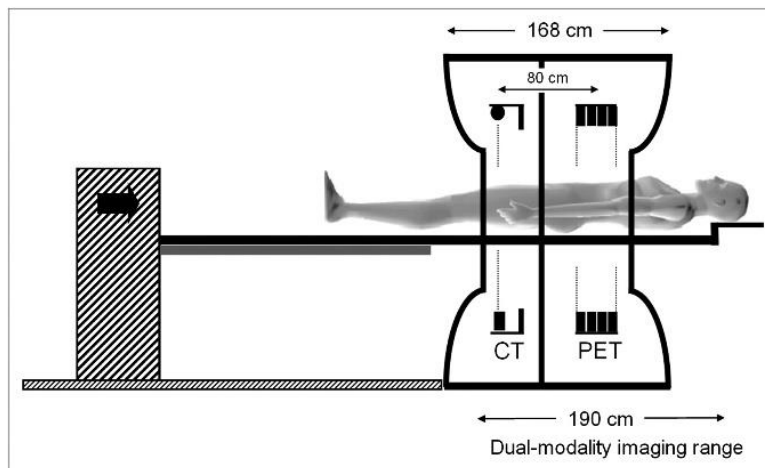


Figura 2- Esquema de Townsend de una cámara PET-TAC en tándem (43).

Otros avances significativos en las cámaras PET fueron la implementación de nuevos cristales detectores, la mejora de la sensibilidad con el uso de la adquisición en modo 3D, las sucesivas mejoras de los métodos de corrección, la incorporación de la técnica del tiempo de vuelo y el desarrollo de algoritmos de reconstrucción iterativa (44,45).

1.2.3 RADIOTRAZADORES

La PET permite estudiar, visualizar y cuantificar diversos procesos bioquímicos y fisiológicos, según el radiofármaco empleado. Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro: O15, N13, C11 y F18. Con estos radionucleidos se puede marcar prácticamente cualquier molécula existente en el organismo sin modificar su conducta (46).

En la práctica clínica es posible analizar el metabolismo de la glucosa (^{18}F -2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa), el transporte de aminoácidos (^{11}C -metionina), la perfusión (^{13}N -amonio, ^{15}O -agua), la densidad y ocupación de neuroreceptores (^{11}C -raclopride), la proliferación celular (^{11}C -timidina) o la hipoxia (^{18}F -misonidazole), entre otros (37). El corto periodo de desintegración del O15, N13, C11, de 2, 10 y 20 minutos respectivamente, hace que la ^{18}F -2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG) sea el radiofármaco más utilizado en PET, con un periodo de semidesintegración de 119,8 minutos que posibilita su disponibilidad y transporte hacia instalaciones alejadas del ciclotrón, lugar de producción de los radiofármacos mencionados (47).

La ^{18}F -FDG es un análogo de la glucosa, en el cual se ha sustituido el grupo hidroxilo del carbono 2 por un átomo de ^{18}F . Tras su administración intravenosa, este radiofármaco se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales a través de los mecanismos de transporte de la glucosa: el transportador sodio-glucosa por gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT). En el interior de la célula, la ^{18}F -FDG se fosforila a ^{18}F -FDG-6-fosfato por la acción de la hexoquinasa. La enzima glucosa-6-fosfatasa, que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa tiene una baja

concentración en la mayor parte de los tejidos, especialmente en los neoplásicos, por lo que este radiofármaco es atrapado en la célula, y esto permite su detección (48).

Hay que señalar que este radiofármaco no es un marcador de proliferación celular, sino del metabolismo glucídico. La concentración de la 18F-FDG en las células tumorales refleja el aumento del metabolismo glucídico para mantener una alta tasa de crecimiento y/o proliferación.

La utilización de la 18F-FDG en oncología se basa en que las células tumorales tienen una glucólisis aumentada (49) debido a tres factores: (a) El mayor número de transportadores de membrana para la glucosa (GLUT-1 y GLUT-9) por un incremento en la expresión de sus genes; (b) un aumento de la actividad de las enzimas de la vía glucolítica (hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato deshidrogenasa); y (c) la degradación de la glucosa en las células tumorales se produce a través de una vía anaeróbica, en la que el rendimiento energético es de dos moléculas de ATP por molécula de glucosa.

La hipoxia, frecuente en los tejidos tumorales, estimula el transporte de la FDG a través de la membrana y su fosforilación, en un intento de potenciar el metabolismo glucolítico, en especial el anaeróbico, en detrimento de otros sustratos que consumen más Oxígeno.

Una célula tumoral en crecimiento compensa el menor rendimiento energético del proceso anaeróbico elevando la velocidad, de tal forma que el consumo de glucosa es muy alto. Los factores mencionados explican la diferencia en la concentración de 18F-FDG entre las células tumorales y las células sanas, y

hace posible el uso de este radiofármaco como indicador indirecto de proliferación celular (37).

Sin embargo, la ^{18}F -FDG no es una molécula cáncer-específica y se han descrito resultados falsos positivos en enfermedades benignas por acúmulo en los macrófagos y en el tejido de granulación (50).

Enfermedades infecciosas producidas por micobacterias, hongos o bacterias, sarcoidosis, abscesos, hematomas intracerebrales (48) neumonitis post-radiación y cambios postquirúrgicos, entre otras, pueden mostrar un elevado grado de captación. Por otra parte, existe dificultad para identificar las lesiones malignas cuando los elevados niveles de glucosa endógena compiten con la ^{18}F -FDG en los pacientes diabéticos y en lesiones de pequeño tamaño, inferior al límite de resolución de los sistemas detectores (que en los actuales tomógrafos es de aproximadamente 4 mm) (49).

Influyen en la captación de FDG además de las características de la lesión (mucinosas, necróticas, quísticas, lesiones óseas osteoblásticas) (51), las características celulares del tumor (que pueden ser de baja actividad glucolítica, como las variantes de bajo grado del adenocarcinoma (17), tumores carcinoides o linfomas de bajo grado), y la localización de los tumores próximos a zonas de captación fisiológica (miocardio, vejiga, riñones, grasa parda, etc) (47,48,52) . La biodistribución del radiotrazador en el mediastino depende de la captación en varias estructuras, incluyendo el timo, los vasos, el corazón, el pericardio, el esófago, los ganglios linfáticos, el pool vascular y el tejido adiposo (52).

1.2.4 INDICACIONES PET-TAC

En los últimos años, en concreto desde septiembre de 2006, fecha en la que se introdujo la PET o PET-TAC en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS), el número de exploraciones PET se ha incrementado de manera sustancial, especialmente para el estudio de pacientes oncológicos.

Hasta el momento, el único radiofármaco PET autorizado en España es la 18F-FDG, que, además, solo puede utilizarse para estudios PET en las indicaciones clínicas contempladas en la ficha técnica del radiofármaco elaborada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Esta situación ha generado numerosos problemas en la prescripción y financiación de esta tecnología en indicaciones clínicas fuera de las contempladas en su ficha técnica. MUFACE (Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado) ha realizado una revisión demostrando que existe suficiente evidencia científica como para establecer la utilización de la PET-TAC FDG (53).

Nuestro tema sujeto de estudio, la PET-TAC en la planificación de radioterapia en CPCNP, se encuentra dentro de la categoría recomendada, es decir, indicaciones de la PET-TAC no autorizadas en la ficha técnica del radiofármaco pero que en informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Españolas o Extranjeras, Revisiones Sistemáticas, Meta-análisis o Guías de Práctica Clínica acreditadas se ha determinado que se han obtenido resultados concluyentes que recomiendan su utilización (53). En junio del 2013 se publican las Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) acerca de la cobertura del PET-TAC FDG con evidencia en tumores sólidos en Estados Unidos (54) que no difiere de las

indicaciones de la EANM (55), en las cuales incluyen también a la PET en la planificación de radioterapia.

1.2.5 PARÁMETROS PARA LA INTERPRETACIÓN DE LA PET-TAC ¹⁸F-FDG

Tanto en el contexto clínico como de investigación, la interpretación de los estudios PET-FDG debe realizarse inicialmente de forma visual, y luego a través de diferentes parámetros para un análisis cualitativo y/o cuantitativo que permitan el diagnóstico y faciliten la comparación de los estudios evolutivos (48).

1.2.5.1 ANÁLISIS VISUAL

El análisis visual se basa en la identificación de captaciones focales del radiofármaco, que se localizan en áreas donde el trazador no se distribuye fisiológicamente, o presentan una retención del radiofármaco superior o muy inferior a la del tejido circundante.

La acumulación de FDG de forma fisiológica se puede ver en el cerebro, el corazón, los riñones y el tracto urinario, aproximadamente a los 60 minutos después de su inyección (56). El cerebro tiene una alta captación de FDG (alrededor de 7% de la actividad inyectada). El miocardio en estado de ayuno utiliza principalmente ácidos grasos libres, pero esto es variable dependiendo de la disponibilidad de éstos y de los niveles de insulina (49). A diferencia de la glucosa, la FDG es excretada por los riñones en la orina y se acumula en el tracto urinario, no siendo absorbida por los túbulos renales (46).

Hay un cierto grado de acumulación de FDG en músculos, que pueden aumentar con el antecedente de ejercicio intenso el día previo y por la administración de insulina en caso de cifras elevadas de glucosa en sangre.

La absorción en el tracto gastrointestinal es variable y puede aumentar, por ejemplo, en pacientes en tratamiento con metformina. La captación de FDG es frecuente en el tejido linfoide del Anillo de Waldeyer, íleon terminal y ciego (48). La captación fisiológica en timo puede estar presente, especialmente en niños y adultos jóvenes, o por activación secundaria a terapia por radioyodo o quimioterapia. La absorción en la grasa parda se puede observar con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y cuando la temperatura ambiente es baja.

El hueso no presenta captación fisiológica en sí mismo (a menos que exista ^{18}F -fluoruro libre como contaminante), aunque la captación de la médula ósea puede estar presente en grado variable en los pacientes que recibieron terapia con factores de crecimiento (factor estimulante de colonias -G-CSF- y de granulocitos y macrófagos -CSF, GM-CSF-) que tienen una duración de acción de más de 2 semanas después de su administración (55), así como en pacientes con activación de médula ósea por otras causas, tales como infección, inflamación o anemia, y después de la quimioterapia.

Debido a la elevada captación de FDG fisiológica en el cerebro, ésta posee un valor limitado para la detección de metástasis cerebrales y en general, no es utilizado para la detección o exclusión de tumores cerebrales primarios o metastásicos (49).

Es fundamental, el conocimiento de las causas de falsos positivos y falsos negativos, de ahí la importancia del uso de guías al momento de interpretar la imagen, como la publicada por la American College of Radiology (ACR) (57) y la European Association of Nuclear Medicine (EANM Guidelines) (49,55).

La EANM 2.0 recomienda que los patrones de captación de FDG, se deben de correlacionar con los criterios morfológicos de la TAC, el examen físico, datos de la historia clínica y otras técnicas de imagen que puedan ser útiles para la diferenciación entre lesiones benignas y malignas, así como el uso de parámetros cuantitativos que ayuden a la interpretación (49).

No existe un límite inferior en la intensidad de captación de FDG para catalogar una lesión como patológica, ya que depende del grado de contraste entre el tumor y su entorno inmediato (“fondo”). Este contraste se relaciona con varios factores fisiopatológicos, el más significativo como hemos mencionado es la histología (avidez por la FDG según el subtipo histológico), otros factores son: el volumen tumoral viable, el movimiento durante la adquisición (por ejemplo, por movimiento respiratorio en el caso de lesiones pulmonares) y la elevada captación fisiológica en el tejido adyacente.

Por otra parte, la sensibilidad de la PET-TAC puede reducirse en pacientes diabéticos con niveles de glucosa elevada en sangre.

Aunque no existen datos concluyentes sobre el intervalo óptimo entre la quimioterapia y la realización de la PET-TAC FDG, un intervalo de al menos 10 días entre el último tratamiento y la prueba, generalmente se considera adecuada para la valoración de la respuesta (55), tiempo que surge del equilibrio entre los posibles efectos en el metabolismo del tumor (como el deterioro de los

macrófagos) y los efectos sistémicos (tales como la activación de la médula ósea tras su depresión). Si un intervalo de 10 días no es posible, la PET-TAC debería ser retrasada, siempre y cuando sea posible, hasta lo más cerca posible al siguiente ciclo de tratamiento.

En cuanto a la radioterapia, la inflamación inducida por la radiación puede verse hasta 2 - 3 meses después del final del tratamiento (49).

En pacientes que han sido sometidos a cirugía, la captación de FDG depende de la extensión de la cirugía o de la presencia de infección/inflamación en la herida. Así, son escasos los signos de inflamación visibles 10 días después de una mediastinoscopia, sin embargo los signos de una esternotomía permanecerán visibles por meses. Después de la cirugía, se recomienda retrasar la PET-TAC durante al menos 6 semanas para evitar la inflamación postquirúrgica, si el objetivo del análisis es el campo quirúrgico (49).

Para intentar diferenciar las lesiones inflamatorias de las tumorales se han empleado algunos criterios de interpretación tales como son la morfología de la captación y el valor de captación SUV (*Standardized Uptake Value*), que se detallará en el siguiente apartado (55). En la Tabla 3 se detallan las condiciones recomendadas por la EANM para la valoración y cuantificación de las imágenes PET (49).

Recomendaciones EANM guidelines 2.0

- ✓ La valoración de las Imágenes FDG PET debe realizarse con y sin corrección de atenuación.
- ✓ La información cuantitativa con respecto al tamaño y la captación de FDG debe ser realizada en todos los cortes (en la imagen corregida).
- ✓ Las imágenes deben ser evaluadas mediante la utilización de un software que sea capaz de mostrar datos de PET y TAC fusionadas y utilizar una escala SUV.
- ✓ Los monitores utilizados para la visualización de imágenes deben ser aprobados para utilizar en radiología y medicina nuclear.
- ✓ Las condiciones de visualización (por ejemplo, la luz del ambiente) debe ser adecuada para garantizar una inspección adecuada de la imagen.
- ✓ Los datos de imagen se deben almacenados en una sistema PACS (Picture Archiving and communication system) en formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

Tabla 3- Recomendaciones de la EANM versión 2.0 para la valoración de imágenes PET-TAC.

1.2.5.2 ANÁLISIS CUANTITATIVO

El objetivo de la cuantificación es obtener medidas numéricas fiables y reproducibles sobre variables fisiológicas o patológicas relacionadas con la gravedad, evolución y pronóstico del proceso en estudio.

Generalmente para cuantificar el grado de captación de una estructura o de una lesión en PET se utilizan parámetros semicuantitativos. Estos parámetros miden la captación en la zona de interés normalizada a alguna variable. El valor estándar de captación o SUV es el parámetro semicuantitativo más usado en la mayoría de los centros de todo el mundo para medir la captación de una lesión (55). El SUV se define como:

$$SUV = \frac{\text{Concentración de actividad (Bq/cm}^3\text{)}}{\text{Actividad administrada/masa (Bq/g)}}$$

Esta medida semicuantitativa normaliza la captación del radiofármaco respecto a la actividad inyectada y la masa del paciente, dos variables que afectan a los valores de la imagen en su conjunto. De esta forma, el parámetro SUV representa la captación en un punto respecto a la captación correspondiente a la distribución uniforme de la actividad en la masa total del paciente. SUVmax refleja el voxel con la concentración más elevada de radiactividad (58).

Si bien es el parámetro más estandarizado para la cuantificación de estudios oncológicos con distintos trazadores, el cálculo del SUV se ve influido por multitud de factores técnicos y biológicos, como el tiempo de incorporación, el índice de masa corporal del sujeto, su nivel de glucemia basal. Así, la distribución de la 18F-FDG en el organismo no es homogénea, detectándose una mayor captación en tejido muscular que en tejido graso. Por este motivo, se han propuesto normalizaciones en relación a la masa del cuerpo sin grasa (LBM, del término en inglés Lean Body Mass), recomendada para los estudios de evaluación de la respuesta cuando grandes cambios en el peso corporal pueden ocurrir durante el curso del tratamiento, o para pacientes de extrema delgadez, niños u obesidad.

El SUV normalizado a la masa magra corporal (LBM) se conoce como SUL (59), y se calculará preferentemente junto el valor SUV, de la siguiente forma:

$$SUL = \frac{ActVOI(kBq/ml)/ActAdministrada(MBq)}{LBM (kg)}$$

Donde ActVOI es la concentración de actividad medida en el volumen de interés (VOI) y ActAdministrada es la actividad administrada corregida por el *decay* de la FDG al inicio de la adquisición y corregido para la actividad residual en la jeringa y/o líneas del sistema de administración. LBM se calcula según la

fórmula de Janmahasatian *et al* (60): $LBMM = 9,270 \times \text{peso} / (6680 + 216 \times \text{IMC})$
 $LBMF = 9,270 \times \text{peso} / (8780 + 244 \times \text{IMC})$ donde LBMM y LBMF son la LBM para los hombres y mujeres, y el IMC es el índice de masa corporal ($\text{peso} / \text{talla}^2$), con peso en kilogramos y altura en metros.

Otros parámetros como el volumen metabólico tumoral (VMT) y la tasa total de glucólisis de la lesión (TGL), han adquirido una importancia creciente para la valoración de la respuesta (59) y la evaluación pronóstica (61,62), conceptos que se explicarán a continuación.

1.2.5.3 VALORACIÓN DE RESPUESTA

El criterio de evaluación de la respuesta al tratamiento de las neoplasias sólidas es un tema controvertido. Diversos modelos se han ido proponiendo influidos por los avances tecnológicos en el diagnóstico por la imagen y el éxito creciente de las nuevas terapias, produciéndose un cambio de un paradigma morfológico a uno morfo-funcional (63).

En 1981 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó los primeros criterios de respuesta tumoral principalmente dirigidos a ensayos clínicos, con conceptos acerca de la evaluación global del crecimiento tumoral, a través de la comparación de la suma de medidas bidimensionales de las lesiones con respecto a estudios basales y la categorización de la respuesta como completa, parcial, enfermedad estable y progresión.

En el año 2000 se propusieron los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) basados en la TAC y la RM, especificando el número de

lesiones a valorar, diferenciando entre lesiones diana y no diana, implementando la medida unidimensional del diámetro máximo del tumor y diferenciando entre lesiones medibles y no medibles. Redefinían asimismo las categorías de respuesta al tratamiento realizando una nula referencia a conceptos de respuesta no morfológica basada en la PET (64).

De manera prácticamente paralela a los criterios RECIST se propusieron los criterios de respuesta terapéutica EORTC (del inglés, European Organization for Research and Treatment of Cancer), con la FDG como biomarcador metabólico de respuesta, indicando que la respuesta metabólica subclínica observada precozmente por PET (con o sin correlación morfológica) podía ser importante (59,65). Los tumores podían progresar no sólo por aumento de tamaño, sino también por incrementos en los valores de SUV, estableciéndose cuatro grados de respuesta: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad.

Esta aparente dualidad de criterios europeo-americana se ha mantenido durante prácticamente diez años. Los grupos de trabajo han empleado indistintamente las anteriores guías para la valoración de respuesta en los ensayos clínicos. En la práctica asistencial no se ha mantenido una rigurosa terminología al informar los estudios secuenciales post-tratamiento.

En 2009, Wahl *et al* (59) proponen los llamados criterios PERCIST (del inglés, PET Response Criteria In Solid Tumors 1.0) para la evaluación de la respuesta en tumores sólidos.

1.2.5.3.1 CRITERIOS PERCIST 1.0

La EANM 2.0 aconseja que si la PET-TAC FDG se lleva a cabo en el contexto de la evaluación de la respuesta a la terapia, la extensión y la intensidad de la captación de FDG debe documentarse y compararse con las medidas de los estudios previos, si está disponible. La información acerca de los cambios en la intensidad de la captación de FDG debe incluir parámetros semicuantitativos, expresado como cambios absolutos o relativos. Actualmente, los cambios relativos en el valor SUV representan un parámetro fiable en la valoración de la respuesta, aunque ello dependerá de una preparación del paciente, y protocolos de inyección, adquisición, y análisis comparables entre las sucesivas exploraciones PET. Es por ello que realizan las siguientes recomendaciones:

1.2.5.3.1.1 DEFINICIÓN DE LOS VOLÚMENES DE INTERÉS

Los valores SUL o SUV máximo (SULmax, SUVmax) para cada lesión serán medidos en aquel voxel de la lesión con la máxima captación, en las imágenes originales de la PET reconstruida sin ninguna manipulación.

Cuando sea posible se puede determinar el SUVpeak y SULpeak, utilizando un volumen de interés (VOI) esférico 3D de 1,2 cm de diámetro (1,0 ml de volumen) posicionado en el sitio de mayor captación de la lesión (59,66). A menudo, esto coincide con la ubicación (no el valor) del SUVmax y SULmax.

El TGL y VMT son de creciente interés, y requieren de la delineación 3D o la segmentación de las lesiones que capten FDG. Para esto se realiza un VOI-3D basado en el porcentaje de SUVmax o SULmax utilizado como umbral (49).

Se recomienda, siempre que sea posible, los siguientes umbrales para la definición de los contornos (67):

- Isocontorno 3D en el 41% del valor máximo (VOI41)
- Isocontorno 3D en el 50% del valor máximo (VOI50)

EL VMT representa el volumen de la VOI anteriormente dado. Así VMT41 procede de utilizar el VOI41 y VMT50 del VOI50. TGL es el producto de la media SUV o SUL (en inglés, SUVmean, SULmean) multiplicado por el correspondiente VMT. TGL41 y TGL50 derivan de utilizar VOI41 y VOI50 respectivamente.

El isocontorno descrito como VOI41 se corresponde mejor con las dimensiones reales del tumor, pero sólo cuando existe una buena relación tumor/fondo y para captaciones homogéneas.

En caso de mucho “ruido” y captación heterogénea se aconseja un VOI basado en un valor mayor de isocontorno (por ejemplo VOI50).

Los cambios en SUL, TGL y VMT deben ser evaluados utilizando la misma delimitación del VOI para todos los estudios PET-TAC en el mismo paciente.

Cuando el VOI se genera de forma semiautomática, no es siempre posible generar un VOI fiable si existe una elevada actividad de “fondo” o una zona de alta captación próximo a la lesión (vejiga, corazón), o en casos de baja captación en la lesión o distribución heterogénea del trazador, que sólo podrá delimitar la parte más metabólicamente activa del tumor; por lo tanto, debe ser siempre comprobado visualmente y de no ser fiables sólo utilizar los valores SUVpeak y SULpeak.

1.2.5.3.1.2 EVALUACIÓN DE LA CAPTACIÓN HEPÁTICA

Según lo sugerido por Wahl *et al* (59), la evaluación de hígado a través del SUL o SUV es un índice útil para la valoración de la calidad de un estudio FDG PET-TAC.

Puede ser evaluado mediante esfera VOI de 3 cm de diámetro colocada en el lóbulo superior derecho del hígado, evitando tejido tumoral y zonas muy periféricas. El valor SUL-Hígado o SUV-Hígado se recomienda que sean indicados junto con los datos SUL o SUV de la lesión.

Para los estudios clínicos el valor SUL-Hígado debe estar dentro 1,0–2,2 (la valor de media de los SUV Hígado dentro de 1,3–3,0) (68). Un valor fuera de este rango puede indicar la administración incorrecta FDG o cuestiones técnicas, y el uso de un análisis cuantitativo del estudio debe ser reconsiderado y mencionarse las limitaciones en el informe del estudio.

1.2.5.3.1.3 EVALUACIÓN DE LA CAPTACIÓN DEL MEDIASTINO

La evaluación del mediastino a través de la medición del pool vascular puede ser muy útil para evaluar lo que se considera captación normal o fisiológica de FDG.

Se calcula delimitando varios VOIs dentro de la aorta torácica y realizando un cálculo del valor de la media de captación, teniendo precaución de no incluir en el VOI la pared del vaso, donde la captación puede ser ligeramente superior cuando hay inflamación vascular. Se espera que las mediciones SUL estén alrededor de 1.2 (y SUVs alrededor de 1,6) (59,68). Se debe considerar que el uso de contraste yodado aumenta aproximadamente un 10% éstos valores (49).

1.2.5.4 HETEROGENEIDAD TUMORAL

El análisis y cuantificación de la heterogeneidad intratumoral es un método prometedor y son cada vez más los estudios acerca de su contribución al VMT como un importante parámetro predictivo pronóstico y de respuesta al tratamiento (69).

El grado de heterogeneidad en la captación intratumoral de la 18F-FDG, es medido a través de parámetros de textura PET (entropía, contraste y correlación), que informan sobre el grado de heterogeneidad espacial en la distribución intratumoral de la 18F-FDG. Éstos son mayores a mayor heterogeneidad y han mostrado relación con las características metabólicas (tales como SUVmax, SUVmedio, VMT y TGL) en pacientes diagnosticados de CPCNP (70).

1.3 RADIOTERAPIA

1.3.1 GENERALIDADES

El tratamiento del cáncer ha experimentado importantes avances en las últimas décadas. Muchos tumores malignos previamente intratables pueden hoy día ser curables principalmente por la combinación de varias modalidades de tratamiento. La radioterapia (RT) es casi siempre parte de ellos. En la actualidad aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de tumores pulmonares son sometidos radioterapia, sola o en combinación con otro tipo de tratamiento (71).

La radioterapia se basa en el empleo de radiaciones ionizantes, fundamentalmente rayos X, gamma y electrones acelerados, y su mecanismo de acción se basa en el efecto que dichas radiaciones pueden producir en el ADN celular, pudiendo generar alteraciones funcionales y/o estructurales que conducen a la muerte celular.

Como consecuencia de la irradiación, la función de la mayor parte de los tejidos puede alterarse. En los tejidos proliferativos (médula ósea, epitelio intestinal, piel, mucosa orofaríngea, epitelio germinal), el deterioro se produce sobre las células basales (stem cells). En los tejidos no proliferativos (sistema nervioso central y periférico, hígado, pulmón, riñón, tejido conjuntivo, cartílago, huesos, vasos) la pérdida se asocia con disminución de células bien diferenciadas. En los primeros, se genera una respuesta precoz o aguda (en días o semanas durante el proceso de irradiación) y en los segundos, una respuesta tardía (en los meses siguientes a la administración de la radioterapia).

La capacidad de reparación del tejido sano constituye una de las bases del fraccionamiento de radioterapia, debido a que el tumor no posee esta capacidad o es mínima, así fraccionando la dosis permitimos que el tejido sano se repare sin que se comprometa el control tumoral (72).

Según la ubicación, el tamaño y el tipo de cáncer, la radioterapia se puede administrar de dos formas: externa o interna.

Se entiende por braquiterapia el tratamiento de lesiones por medio de fuentes radiactivas encapsuladas que se colocan en el seno de los tejidos o en estrecho contacto con ellos, para tratar el área de interés. Puede ser intracavitaria, superficial o intersticial según la técnica de acoplamiento al órgano. Según la duración de la irradiación se habla de implantes permanentes o temporales (73).

La radioterapia externa (RTE) es una terapia local o locorregional. Las radiaciones ionizantes son emitidas desde una fuente de irradiación externa (acelerador lineal), situada a una determinada distancia del paciente, principalmente mediante haces de fotones y electrones (Figura 3).

El objetivo de la radioterapia es concentrar una elevada dosis de irradiación en un determinado volumen tumoral (abarcando todo el tumor y la extensión microscópica de la enfermedad) con el fin de conseguir la destrucción o reducción del tumor, minimizando el daño sobre el tejido sano circundante.

El mecanismo de destrucción celular sobre los tejidos tumorales se basa en la lesión letal por impacto único y en los tejidos normales se basa en una lesión letal por acumulaciones subletales, o parcialmente reparable, cuando se irradian de forma conjunta a bajas dosis. Sobre el tejido sano irradiado se producen efectos

secundarios, clasificados como agudos y crónicos que conviene minimizar y prevenir controlando la dosis y el volumen irradiado (73).

Una vez estudiada la enfermedad neoplásica, valoradas las opciones terapéuticas y dependiendo del estado general del paciente, el tipo de tumor, la localización anatómica y el estadio de la enfermedad, se decide el tipo de tratamiento que se debe administrar (curativo/radical vs paliativo), su posible asociación con otras formas de tratamiento como la quimioterapia y/o cirugía, la dosis total a administrar y el fraccionamiento (74).

La asociación con quimioterapia puede realizarse de dos maneras:

- ✓ Quimioterapia neoadyuvante más radioterapia externa, combinación que pretende inicialmente reducir el volumen tumoral para permitir una radioterapia posterior sobre un volumen menor.
- ✓ Quimio-radioterapia concomitante, se basa en el efecto sinérgico de la combinación, cuyo objetivo es incrementar la supervivencia del paciente, aumentar el control tumoral locorregional, reducir o eliminar las metástasis a distancia. Indicado por ejemplo en cáncer de pulmón localmente avanzado.



Figura 3- Acelerador lineal Varian Medical.

1.3.2 FASES DEL TRATAMIENTO

Un tratamiento oncológico mediante radioterapia consta de las siguientes fases:

1.3.2.1 LOCALIZACIÓN Y SIMULACIÓN

La primera fase del tratamiento incluye la colocación del paciente en una postura cómoda y reproducible, seleccionando los dispositivos de inmovilización más adecuados para la obtención de imágenes volumétricas del paciente en la posición de tratamiento.

El avance de la tecnología ha influido en la incorporación de innovadores sistemas de inmovilización, y el importante desarrollo de la informática ha

permitido el paso de la dosimetría bidimensional a la dosimetría clínica tridimensional. La simulación se realiza con los llamados “simuladores”, que son equipos especiales formados por un tubo de rayos X acoplado a un intensificador de imagen y una mesa de tratamiento. Desde el simulador convencional que se basa en la adquisición de imágenes planares, se ha pasado a la denominada simulación virtual que se basa en la reconstrucción de zonas de interés a través de los datos de una TAC, pudiendo realizar la simulación sin la presencia del paciente.

A través de este paso se reproduce la geometría de la unidad de tratamiento y permite obtener referencias anatómicas y cutáneas de los campos de tratamiento.

1.3.2.2 ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES DE PLANIFICACIÓN

Estando el paciente en la posición de tratamiento determinada previamente, con los correspondientes sistemas de inmovilización, las marcas de referencia y las placas de localización, se procede a la adquisición de los datos anatómicos.

Las imágenes de planificación para radioterapia están destinadas a localizar y contornear las estructuras anatómicas de interés, y para la obtención de datos de densidades electrónicas de los tejidos, que el sistema de planificación necesita para realizar los cálculos de dosimetría.

El tomógrafo TAC o PET-TAC debe estar adaptado a las características específicas de la radioterapia, disponiendo de una mesa plana (al igual que la mesa de las unidades de tratamiento) y sistemas láser de posicionamiento similares

también a los existentes en las unidades de tratamiento y simuladores, que permitan reproducir con precisión la posición del paciente durante el tratamiento.

1.3.2.3 DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES

Para la delimitación de los volúmenes de tratamiento el médico especialista en oncología radioterápica se basa en los informes de la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU del inglés, *International Comisión on Radiation Units and Measurements*), sucesivos informes en la terapia con haces de fotones para establecer los criterios de delimitación de estructuras a tratar y proteger. Los informes ICRU 50, 62 –suplemento del ICRU 50– y 83 son los utilizados actualmente y han estandarizado la definición del volumen blanco y órganos de riesgo (Figura 4) como se definen a continuación:

1. **Volumen Macroscópico Tumoral (GTV, *Gross Tumor Volume*)**, se define como la enfermedad macroscópicamente aparente basándose en exámenes clínicos y estudios de imagen. La identificación del GTV es llevada a cabo gracias a la combinación de diferentes técnicas de imágenes como, radiografías, TAC, resonancia magnética, ultrasonido, PET, etc., y exámenes clínicos. Especificar la técnica usada en el momento de la identificación del GTV es realmente importante ya que en relación a ésta, el GTV puede variar de forma y tamaño. El empleo de la PET-TAC es cada vez más frecuente, en este contexto se distingue el GTV-TAC del GTV-PET, en función de la extensión de tumor que se detecta con cada una de las técnicas. Se puede definir el tumor primario (GTV-T), adenopatías metastásicas (GTV-N) y metástasis a distancia (GTV-M).

2. **Volumen blanco clínico (CTV, *Clinical Target Volume*)**, incluye el GTV y contempla la posible diseminación de la enfermedad por extensión microscópica. En este volumen se prescribe la dosis a administrar.
3. **Volumen blanco de planificación (PTV, *Planning Target Volume*)**, es un concepto geométrico del volumen que trata de garantizar la homogeneidad de la dosis sobre el CTV, añadiendo un margen de seguridad debido a incertidumbre técnica (margen *SET-UP*) y fisiológica (IM, *internal margin*).
4. **Volumen blanco con margen interno (ITV, *Internal Target Volume*)**, se definen como el CTV más el margen interno (IM). Éste margen dado alrededor del CTV es para compensar las variaciones en la localización, tamaño y formas de los órganos y tejidos contenidos en el CTV o adyacente al él. Puede ser el resultado de la respiración, vejiga, recto, latidos cardíacos y movimientos por peristaltismo, es decir variaciones fisiológicas difíciles de controlar.
5. **Órganos de riesgo (OAR, *Organ at Risk*)**, son tejidos normales cuya sensibilidad a la irradiación puede limitar la dosis prescrita en el volumen planificado.
6. **Volumen tratado (VT)**. Definido como el volumen englobado en una superficie de isodosis seleccionada y especificada por el oncólogo radioterapeuta como apropiada para conseguir el objetivo de tratamiento: que la dosis absorbida en el PTV se mantenga entre 95% y 107% de la dosis prescrita.

7. **Volumen irradiado:** en relación con el tejido normal, como aquel volumen que recibe una dosis significativa en relación con la tolerancia de los tejidos sanos.

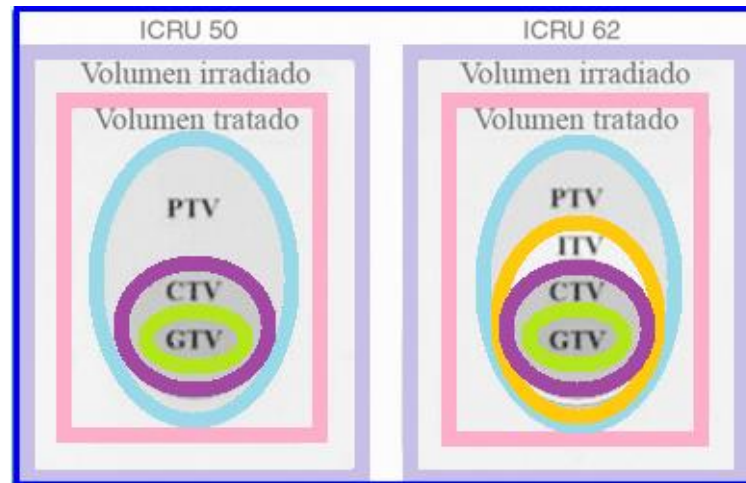


Figura 4-Volúmenes de planificación en Radioterapia. ICRU 50 y 62.

Una vez delimitados los volúmenes de interés se debe proceder a la realización de la prescripción del tratamiento.

1.3.2.4 SELECCIÓN DEL PLAN DE TRATAMIENTO Y CÁLCULO DE LA DOSIS

Para realizar un plan de tratamiento de radioterapia 3D convencional con haz externo, en primer lugar se elige la naturaleza del haz de radiación (electrones o fotones). El siguiente paso es el diseño del tratamiento, con disposición de los haces de irradiación en diferentes ángulos y con diferentes energías para conseguir finalmente una alta conformidad (limitar lo más posible la distribución de la isodosis al volumen blanco) y homogeneidad de la dosis sobre el volumen tumoral, sin dañar tejidos sanos (Figura 5).

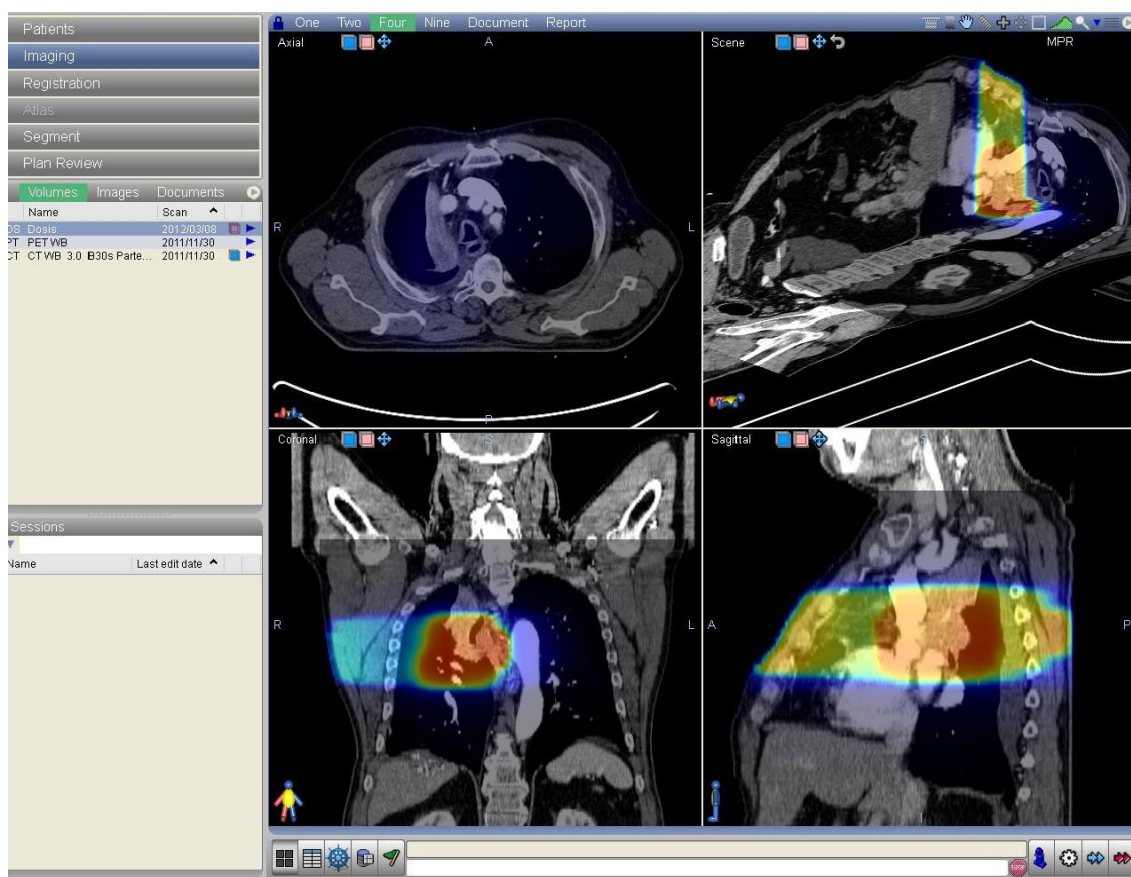


Figura 5- Imagen de la pantalla de la estación de trabajo de planificación de radioterapia en un paciente con cáncer de pulmón donde se observa la distribución de los haces en los 3 ejes de las imágenes TAC de la PET-TAC.

La técnica de conformación de campos actualmente es más sencilla y eficiente gracias a la introducción de los aceleradores con colimadores multiláminas, que consiste en múltiples láminas, con movimientos automáticos e independientes entre si, que pueden dar lugar a campos con formas diferentes adecuados al volumen diseñado.

El paso final del proceso de planificación es obtener los histogramas dosis-volumen (HDV) tanto de la localización tumoral como de los órganos críticos que deseamos proteger, pudiendo valorar la dosis máxima y mínima que recibe cada volumen y la distribución de la dosis. A través del HDV se comprueban los criterios de calidad de la planificación.

En radioterapia convencional 3-D la forma de la ventana es fija para cada campo y la intensidad de la radiación es uniforme.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT, *Intensity Modulated Radiotherapy*) es un nuevo paradigma dentro de la radioterapia , evolución de la radioterapia conformada 3-D, que utiliza intensidades de haces de radiación no uniformes, con el fin de lograr grandes variaciones dosimétricas dentro del PTV con una distribución de dosis más precisa y una mayor protección de los órganos de riesgo. Ello se logra mediante el movimiento de las láminas durante la irradiación en un mismo campo, con cambios en la forma de la ventana se genera un haz de radiación de intensidad no uniforme. Éste proceso requiere de un sistema de “planificación inversa” (46). El informe ICRU 83 propone

recomendaciones particulares para la IMRT, haciendo especial énfasis en la utilización de diferentes modalidades de imagen que pueden informar de factores biológicos e información funcional, permitiendo así delimitar subvolúmenes donde sea conveniente administrar una dosis adicional.

De creciente interés es la radioterapia guiada por la imagen (IGRT, *Image Guided Radiotherapy*) que permite determinar con precisión antes de cada sesión de tratamiento la localización del volumen blanco y realizar ajustes de ser necesario. La ventaja de la IGRT es que al tener mayor seguridad en la administración de la radiación, se pueden reducir los márgenes en los volúmenes de planificación, disminuyendo la dosis sobre tejidos sanos y consecuentemente los efectos secundarios (46).

Radioterapia estereotáxica (SBRT, *Stereotactic Body Radiation Therapy*), es una radioterapia de alta precisión y elevado gradiente de dosis, en la que se usan técnicas de inmovilización muy precisas, permitiendo el fraccionamiento de la dosis (46). Utilizado en estadio precoz de cáncer de pulmón.

Radioterapia 4D o dinámica: Durante los últimos años los avances en mejorar la precisión de la radioterapia han sido orientados hacia el tratamiento de un blanco inmóvil, aunque sabemos que el movimiento respiratorio es responsable de la movilidad de varias estructuras anatómicas como la mama, el hígado, páncreas y pulmón. Se basa en la sincronización de la emisión de la radiación con los movimientos respiratorios y requiere de la obtención de imágenes dinámicas que permitan valorar la amplitud y frecuencia respiratoria (TAC 4-D y PET 4-D).

1.3.2.5 APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Por último, se inicia el tratamiento con el paciente colocado en la misma posición en la que se han realizado los procedimientos de simulación y planificación, previa verificación de los campos de radioterapia. El tratamiento con radioterapia se administra de forma ambulatoria mediante sesiones diarias (fracciones), que se realizan cinco días por semana, hasta alcanzar el total de fracciones requeridas según el tipo de tumor tratado (generalmente entre 1 y 30 sesiones).

1.4 PET-TAC EN EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

1.4.1 ASPECTOS ESENCIALES

Nadie discute actualmente la superioridad diagnóstica de la PET-TAC analizada de forma independiente.

La PET y la PET-TAC tienen un papel reconocido para el diagnóstico, estadificación, evaluación de la respuesta y seguimiento del cáncer de pulmón. La PET-TAC FDG es además una valiosa herramienta para la caracterización del nódulo pulmonar solitario y juega un papel cada vez más importante en la planificación de radioterapia en el CPCNP.

1.4.2 NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Actualmente, nos enfrentamos cada vez con mayor frecuencia con nódulos pulmonares solitarios (NPS) como hallazgo incidental, por el creciente uso de la TAC para indicaciones no oncológicas, por ejemplo TAC cardíaca para la evaluación de la enfermedad de las arterias coronarias o angio TAC para el diagnóstico de la embolia pulmonar. Debido a la relativamente baja especificidad de la TAC, diversas evaluaciones de riesgo están disponibles para predecir la probabilidad de malignidad del NPS (75,76). Siguiendo la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) (77), cuando la probabilidad pretest de malignidad es 5%-60% y el nódulo es igual o mayor a 8-10 mm, la recomendación de Gould *et al* (78) es la realización de la PET-TAC FDG para caracterizar el nódulo; así también lo recomienda la *Fleischner Society* en su guía para manejo y seguimiento del NPS (79).

Sin embargo, en nódulos menores de 8-10 mm, la tasa de falsos negativos se eleva (75). La PET-TAC FDG muestra una sensibilidad combinada de 89% y una especificidad del 75% para la detección de malignidad en el NPS. No obstante, en poblaciones con enfermedad pulmonar endémica, la especificidad de la PET-TAC FDG disminuye al 61% (80).

Ashraf *et al* (81) propone combinar la captación de FDG en la PET-TAC y el tiempo de duplicación del volumen (VDT del inglés: *volume doubling time*) como un método que puede aportar una mejora adicional para discriminar nódulos benignos de malignos, con valores de sensibilidad y especificidad del 90% y 82% respectivamente. La inclusión de la PET-TAC FDG en la evaluación del NPS es una técnica costo-efectiva.

1.4.3 LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Hallazgos recientes acerca del manejo de los pacientes con CPCNP indican que se requiere un enfoque multidisciplinario para un diagnóstico preciso, estadificación y establecimiento de la estrategia inicial de tratamiento. En este enfoque, la PET-TAC FDG se ha convertido en un instrumento estándar en la estadificación del cáncer de pulmón (49,58,82,83).

La PET-TAC 18F-FDG es reconocida hoy como la técnica no invasiva más efectiva en la estadificación de la mayor parte de los tumores, y desde luego de los más prevalentes (con excepción del cáncer de próstata, en el que tiene mejores resultados la PET-TAC con 18F-Colina o 11C-Colina), debido a la capacidad de la FDG-PET para detectar malignidad antes del desarrollo de cualquier cambio

anatómico apreciable (82). La PET-TAC FDG presenta valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, positivo y exactitud diagnóstica del 97,7%; 60,2%; 92,5%; 84,0% y 85,8% respectivamente, para diferenciar cáncer de pulmón de patología benigna (83,84).

La principal ventaja de la PET- TAC, sobre la TAC, es el mayor rendimiento en la estadificación mediastínica y en la detección de metástasis a distancia (58,85).

Para la evaluación del mediastino, la eficacia de la PET es superior a la de la TAC, aunque varía según la estirpe histopatológica: para el adenocarcinoma, el Valor Predictivo Positivo (VPP) de la PET-TAC es del 50%, y el Valor Predictivo Negativo (VPN) del 77,8%; mientras que para el carcinoma escamoso dichas cifras son del 23,1% y del 96,3%, respectivamente (86).

Gould *et al* (87) recomiendan que en los ganglios linfáticos aumentados de tamaño y negativos en PET, no es necesario la realización de biopsia, con una sensibilidad de la PET próxima al 100%. Cuando la prevalencia de infecciones endémicas es elevada, la especificidad de la captación de FDG disminuye (88).

Por todo lo dicho la utilización de la PET-TAC FDG resulta en una tasa de toracotomías innecesarias menor, especialmente para los estadios IIIA-N2/IIIB (89).

La introducción de la PET-TAC mejora la detección de metástasis a distancia y lleva a una migración en la estadificación (58,90).

La PET-RM, disponible actualmente en tan sólo unas pocas instituciones en todo el mundo, con la tecnología actual no mostró un rendimiento superior a la PET-TAC en la estadificación torácica (91).

En suma, la PET-TAC ^{18}F -FDG se considera estándar para la estadificación no invasiva del mediastino y para la detección de metástasis a distancia en el CPCNP.

1.4.4 VALOR PRONÓSTICO

Como ya se ha indicado, el parámetro más comúnmente utilizado en la práctica clínica para la cuantificación en PET es el SUVmax. Clásicamente el parámetro SUV ha sido reconocido como un importante factor pronóstico en el CPCNP (58). Sin embargo, recientemente Machtay *et al* (92) encuentra que en pacientes con CPCNP estadio III el SUVmax pretratamiento no se asocia con la supervivencia, y que sólo el SUV post-tratamiento es predictivo de la supervivencia global.

EL SUVmax sólo refleja la distribución del radiotrazador en un voxel, los parámetros volumétricos, que representan el metabolismo tumoral total, VMT y TGL son biomarcadores pronósticos prometedores. Es creciente la evidencia que el VMT y el TGL elevados se asocian con peores tasas de supervivencia (93,94). Así, el valor de VMT pretratamiento se puede utilizar para identificar pacientes con alto riesgo de fracaso al tratamiento después de QT-RT radical en el CPCNP localmente avanzado, dando la posibilidad de una intensificación del tratamiento local de éstas lesiones como forma de mejorar la supervivencia en esta población de pacientes (94).

Sin embargo, para la aplicación de éstos parámetros en la práctica clínica, se necesitan más ensayos multicéntricos basados en PET.

1.4.5 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

El papel de la PET-TAC FDG en la evaluación de la respuesta en el CPCNP se ha estudiado extensamente. Como se mencionó, tradicionalmente la evaluación de la respuesta se realizó por criterios de tamaño, siendo la TAC el método de elección en este tumor. Sin embargo, son varias las limitaciones, dado que los cambios morfológicos tienden a ocurrir de forma relativamente tardía durante el tratamiento y puede ser difícil diferenciar tumor residual viable de fibrosis o necrosis, situación en que la información de la PET puede ser de mucha utilidad. La imagen molecular mediante la utilización de FDG puede mostrar cambios metabólicos en el tumor en una etapa temprana durante el tratamiento. Sin embargo la acumulación de FDG en los macrófagos intratumorales por la inflamación post-radioterapia precoz puede ser causa de falsos positivos, aunque su disminución es un elevado predictor pronóstico. Para la valoración de la respuesta y detección de recurrencia, la PET-FDG presenta un elevado valor predictivo negativo (95).

Actualmente los criterios PERCIST se proponen para la valoración de la respuesta temprana durante la quimio radioterapia concomitante (59).

En pacientes con CPCNP localmente avanzado tratados con quimio-radioterapia concomitante, la evolución de la TGL es predictivo de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) (58).

Como se ha mencionado, la relación entre el grado de heterogeneidad en la captación intratumoral de la ^{18}F -FDG, ha mostrado relación con parámetros

metabólicos, tales como SUVmax, SUVmedio, VMT y TGL, en pacientes diagnosticados de CPCNP (70). Es creciente la evidencia de que la heterogeneidad del tumor se encuentra asociada a la respuesta a la radioterapia en el CPCNP y presenta utilidad para identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de un régimen de tratamiento intensificado (hiperfraccionamientos), aunque se necesitan más estudios antes de su incorporación a la práctica clínica habitual (96). También la heterogeneidad intra-tumoral afecta la fiabilidad en la delimitación del GTV, en el CPCNP, frente a una elevada heterogeneidad, existe mayor variación del GTV, con la necesidad de algoritmos de segmentación de imágenes que deberían ser incorporados en el sistema de planificación de tratamiento (97).

Algunos estudios acerca del papel de la PET-TAC FDG en la valoración de respuesta temprana en los pacientes con CPCNP tratados con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epitelial de tirosina quinasa (EGFR-TKI) encuentran que una disminución precoz en el valor del SUVmax entre 20%-25%, son predictores de un elevado valor de SLP y SG (98,99).

Aunque la FDG es un radiotrazador ampliamente utilizado, otros trazadores para la predicción de respuesta al EGFR-TKIs son prometedores, tales como F-18-fluoro-timidina (FLT), que refleja proliferación celular. En los pacientes con CPCNP avanzado, una marcada disminución en la captación de FLT después de erlotinib es un factor predictivo de una elevada SLP (100).

En última instancia, la evaluación del tratamiento con PET puede ofrecer la oportunidad para la adaptación del tratamiento en cada paciente de forma individual. Esto posiblemente puede conducir a un mejor control tumoral evitando

en aquellos pacientes que no responden a la terapia toxicidad y gastos innecesarios.

No obstante, cabe señalar que en la práctica clínica la implementación de los parámetros descritos no es sencillo, existiendo variaciones en su utilización, requiriéndose más estudios prospectivos con homogeneidad de criterios.

1.4.6 LA PET-TAC EN EL SEGUIMIENTO

Aunque actualmente la PET-TAC FDG después de la terapia definitiva no se incluye como parte del seguimiento de rutina, cuando se sospecha recurrencia de enfermedad mediante imagen morfológica convencional (TAC), la PET-TAC es útil para detección de recurrencia. En una meta-análisis para la valoración de la eficacia diagnóstica en la recurrencia tumoral, la PET-TAC FDG demuestra ser superior respecto a la imagen convencional (101). Antoniou *et al* (102) en un estudio retrospectivo de 261 pacientes, concluyen que la vigilancia con PET-TAC a los 6 meses de finalizado el tratamiento es un marcador pronóstico de SG. Se observó que pacientes con un PET-TAC negativo para recurrencia tuvieron una mediana de supervivencia de 81,6 meses frente a 32,9 meses en pacientes con PET-TAC con sospecha de recurrencia ($P < 0,0001$) (58).

1.5 EL PAPEL DE LA PET-TAC EN LA PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA EN CPCNP

1.5.1 GENERALIDADES

La radioterapia juega un papel importante en el tratamiento del cáncer de pulmón (103). En la práctica clínica actual, los médicos optan por un plan de tratamiento cada vez más personalizado en función de la información disponible a partir de las imágenes de estadificación, diagnóstico anatómo-patológico y el estado funcional del paciente (104). Aproximadamente 30% de los pacientes con CPCNP son diagnosticados en etapa de enfermedad localmente avanzada (estadio IIB-IIIB), el tratamiento estándar cuando el tumor no es resecable, es la radioterapia combinada con quimioterapia (simultánea o secuencial) (30). La quimioterapia concurrente mejora la supervivencia de pacientes en comparación con la quimioterapia secuencial, aunque este beneficio genera un aumento de la toxicidad y, por tanto, una potencial reducción de la calidad de vida (105). La quimioterapia de primera línea generalmente comprende la asociación de un agente a base de platino, tales como cisplatino o carboplatino, combinado con una nueva generación de agentes quimioterapéuticos (paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina, o irinotecán). Para los pacientes con (oligo) enfermedad metastásica (estadio IV), lo indicado es el tratamiento sistémico con quimioterapia, o en casos seleccionados, agentes dirigidos molecularmente (104). Este enfoque de tratamiento tiene un tiempo de supervivencia media de aproximadamente 20 meses y tasas de control locorregional de aproximadamente un 50% (105,106). Es decir que la supervivencia global sigue siendo pobre tanto debido al fracaso local y a la enfermedad a distancia.

1.5.2 IMPACTO EN LA DELINEACIÓN DEL VOLUMEN DIANA Y DOSIMETRÍA

Para definir el tratamiento objetivo [por ejemplo, el volumen de tumor macroscópico (GTV)], como se ha mencionado, la TAC es la técnica de imagen estándar requerida para determinar la densidad de electrones para el cálculo de la dosis. Una precisa definición del volumen del tumor que debe ser irradiado es un requisito previo para el éxito de la radioterapia, a la luz de las mejoras en la precisión de la administración de la dosis con las técnicas de radioterapia actuales, la definición precisa de los volúmenes tumorales sobre los estudios de imagen es cada vez más importante. Una delineación incorrecta del GTV puede dar lugar a una inadecuada distribución de la dosis en el tumor y a la aparición de fallos geográficos (es decir áreas afectadas no incluidas de forma óptima), que puede resultar en mayores probabilidades de fallo de control local y/o aumento de la toxicidad debido a la irradiación del tejido normal (104,107).

Sin embargo, la delimitación de los GTVs basada exclusivamente en las exploraciones TAC (GTV-TAC) de planificación puede ser difícil, y está sujeta a una considerable variabilidad intra e interobservador (108). Estas dificultades están relacionadas con el limitado contraste entre el tumor y los tejidos circundantes con densidad similar en las imágenes TAC en los tumores de localización central, en particular en presencia de atelectasia post-tumoral o invasión mediastínica, así como la decisión de si los ganglios linfáticos del mediastino deben incluirse en el GTV. La incorporación de la PET-FDG durante la delimitación de los volúmenes de tratamiento ha llevado con frecuencia a cambios en la forma y el tamaño de los

volúmenes de radioterapia, así como del TNM cuando la estadificación no se realizó mediante la PET (107).

El concepto de la irradiación ganglionar electiva está siendo sustituido por el de irradiación selectiva de ganglios positivos en PET-FDG, basado en la elevada sensibilidad de éste para la estadificación del mediastino. De Ruysscher *et al* (109) demuestra en un estudio prospectivo que la irradiación nodal selectiva dio lugar sólo a algún aislado fracaso nodal y que esto permitiría un aumento de la dosis administrada al tumor (110). La incorporación de la información metabólica permite la conformación de la dosis de radioterapia (111) y una disminución de la dosis sobre los órganos de riesgo (112).

1.5.3 CONCEPTO DE BTV

La PET tiene el potencial de suministrar información acerca del comportamiento biológico y metabólico del tumor, complementaria a la información anatómica proporcionada por la TAC, lo que ha llevado a la definición de un nuevo concepto, el volumen blanco biológico (BTV, *Biological target volume*) (113). Se considera que mientras la TAC está asociada al tumor macroscópico, la PET se asocia al tumor activo aunque macroscópicamente pueda no ser visible. Por este motivo, la radioterapia planificada en base a la PET permite incluir dichas áreas tumorales, evitando la recidiva tumoral y mejorando la supervivencia del paciente. Por todo lo dicho para el oncólogo radioterapeuta es importante la disponibilidad de métodos de imagen moleculares.

1.5.4 MÉTODOS DE DELINEACIÓN

La delimitación del volumen tumoral sobre la PET es más compleja que la delimitación sobre la imagen TAC debido a su peor resolución espacial y regular relación señal-fondo (113,114), no obstante es de gran ayuda para poder diferenciar tejido tumoral de tejido sano, sobre todo en las situaciones mencionadas previamente como son, presencia de atelectasia o tumores centrales con invasión del mediastino.

El proceso de contorno se basa en dos conjuntos de imágenes, PET y TAC, las discrepancias entre las dos exploraciones puede dar incertidumbre acerca de donde trazar el contorno final. Por ello, es importante reconocer estos problemas y estandarizar soluciones, para disminuir las variaciones interobservadores y un potencial “fallo geográfico”.

Aunque la incorporación de la PET-TAC facilita la planificación radioterapia, el método preciso de contornear el límite del tumor en imágenes de fusión PET-TAC varía entre los centros y no existe consenso en el método a utilizar para la delineación de los volúmenes de radioterapia (115,116). Existen dos enfoques básicos que se describen a continuación (117-119).

Uno basado en la delimitación manual (Qualitative Visual Method –QVM-), que se realiza mediante interpretación visual. La mala relación señal-fondo y baja resolución espacial puede ser un inconveniente aumentando la variabilidad inter e intraobservador, con la dificultad adicional de la configuración de los parámetros de visualización. A pesar de ello, sigue siendo un método de uso generalizado en el ámbito clínico para delinear el GTV, requiriendo de la gran experiencia del oncólogo radioterapeuta y el médico nuclear, y de estrictos parámetros en la

visualización de la imagen, siendo el método recomendado por la International Atomic Energy Agency (IAEA) fuera del ámbito de ensayos clínicos (71,120).

Para reducir la variabilidad interobservador, un segundo enfoque se basa en algoritmos automatizados o semiautomatizados, basados en un valor de SUVumbral, mediante umbrales absolutos ($SUV_{max2,5}$) y métodos basados en umbrales relativos (por ejemplo, 40%-50% del SUV máximo (121).

El autocontorno puede tener su dificultad para tratar tumores adyacentes a tejido normal con elevada actividad (por ejemplo corazón). Ya que son independientes de la elevada relación señal a fondo y la heterogeneidad de la captación FDG- en los tumores, para ello se han ideado métodos de autocontorno más complejos que tienen en cuenta la actividad en los tejidos adyacentes al tumor, tales como el algoritmos de Watershed y clustering, para superar estos problemas.

1.5.5 GATING RESPIRATORIO PET-TAC

Debido a que el tiempo de adquisición la PET es de varios minutos, los pacientes mantienen una respiración libre durante su adquisición, y las imágenes obtenidas inevitablemente son un “promedio” a lo largo de varios ciclos respiratorios. Por lo tanto la aparición de artefactos de movimiento puede dar lugar a una infraestimación de la captación del radiotrazador y a una sobreestimación del volumen (104). Esto es especialmente importante en la valoración de la respuesta, pero también influye en la planificación de la radioterapia, especialmente en técnicas de alta precisión como la radioterapia estereotáxica. El enfoque de gating

respiratorio se ha desarrollado para corregir este artefacto, basado en el concepto que los datos de la PET contienen información acerca del ciclo respiratorio (Figura 6).

Varios métodos de gating respiratorio- PET-TAC FDG se han desarrollado (122, 123) pero se necesitan estudios clínicos adicionales para evaluar el valor en la práctica clínica habitual, dado que aunque en fantomas ha demostrado mejoría en la cuantificación, se requiere evolución en los sistemas dirigido a pacientes con respiración irregular (frecuente en pacientes con patología pulmonar) y una disminución en el tiempo de adquisición. Otra fuente de inexactitudes es el efecto del volumen parcial (104), en particular cuando las lesiones son 2-3 veces menores a la resolución espacial del equipo PET, lo que puede dar lugar a una infraestimación de la verdadera actividad. Diferentes enfoques para corregir el volumen parcial se están desarrollando para mejorar la precisión en la cuantificación de la imagen PET.

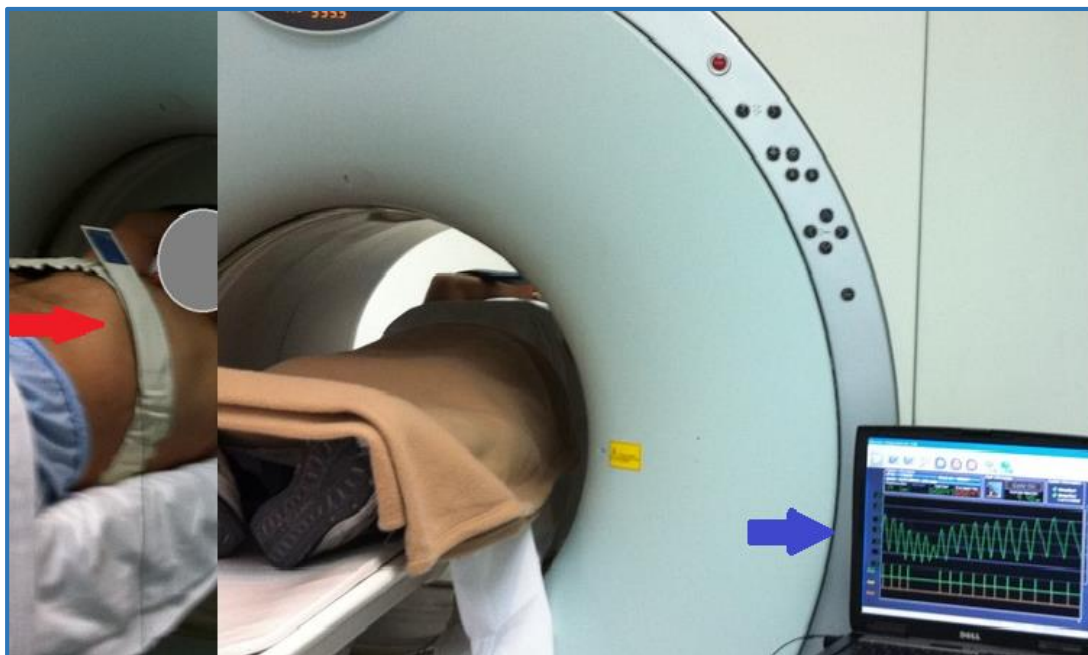


Figura 6- Adquisición PET-TAC con Gating respiratorio en paciente con Cáncer de pulmón (la flecha roja muestra el sensor que detecta el movimiento respiratorio y la flecha roja el trazado del ciclo respiratorio con el cual se sincroniza la adquisición en modo lista).

1.5.6 NUEVOS RADIOTRAZADORES

Se han propuesto diversos radiofármacos para mapear diferentes “etapas” de la actividad metabólica dentro del volumen tumoral. Los más importantes incluyen marcadores de hipoxia (FMISO, FAZA, Cu-ATSM, y otros), de proliferación (C-11-L-metionina, 2-C11-timidina; 18-FDOPA), de necrosis (F18-5-fluoropentilo-2-metil-malónico ácido), de apoptosis (4-F18 fluorobenzoylannexin V, Cu-DOTA-Anexina V) y de angiogénesis (RGD-péptidos15-0-H209 (120,121). Ver figura 5.

La hipoxia es un factor importante del microambiente que puede mediar la radio-resistencia, la identificación de esta subpoblación, tiene implicancias en términos de la distribución de la dosis. La mayoría de los tumores CPCNP muestran cierto grado de hipoxia, distribuida de forma heterogénea en la lesión.

En general la FDG se correlaciona mal con la presencia de hipoxia, aunque algunos estudios indican pueda ser usada para indicar los sitios con alta probabilidad de recidiva local para facilitar la adaptación del tratamiento radioterápico y la escalada de dosis. El radiotrazador más ampliamente utilizado en la hipoxia es FMISO, que se ha usado en el CPCNP, sin embargo su farmacocinética genera un bajo contraste tejido hipóxico/normóxico. Por esto agentes de segunda generación, tales como el FETNIM y FAZA, con propiedades farmacológicas mejoradas se están utilizando, aunque es necesario ensayos clínicos que evalúen la capacidad de estos radiotrazadores para detectar diferentes grados de hipoxia. Las imágenes de hipoxia permiten la individualización del tratamiento, no sólo a través de la escalada de dosis, sino también a través del uso de agentes radiosensibilizadores de las células hipóxicas o el uso de oxígeno hiperbárico.

La repoblación celular durante la radioterapia es un factor importante de resistencia a la terapia y es la base del fraccionamiento de la dosis de radioterapia. Alteraciones del fraccionamiento (hiperfraccionamiento) disminuyendo la dosis por fracción pero en 2-3 fracciones por día, se han propuesto para contrarrestar la repoblación celular. Sin embargo requiere la selección de pacientes para evitar el aumento de la toxicidad, además de que podría ser logísticamente difícil de implementar. Con este fin, las imágenes PET-FLT puede ser útil en la selección de los pacientes que se beneficiarían del hiperfraccionamiento, dado que la captación de FLT refleja el potencial de proliferación tumoral en el CPCNP (Figura 7).

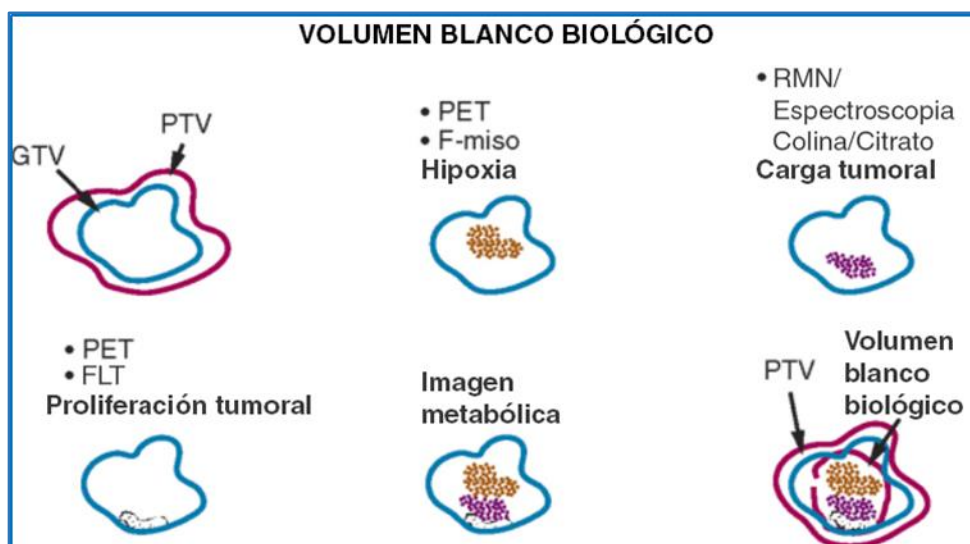


Figura 7- Esquema del concepto de Biological Target Volume (BTV). Información acerca de la heterogeneidad tumoral y su correlato en la imagen funcional mediante el uso de diferentes radiotrazadores. (Tomado de C.C. Ling, J. Humm, S. Larson, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformity (122))

Sin embargo el uso de estos radiofármacos se ha limitado a un pequeño número de centros y/o a la actividad pre-clínica, y tomará aún tiempo hasta que uno de ellos se convierta en un marcador de PET habitual para definir procesos biológicos de sub-volúmenes. Es por ello, que por su uso extendido y disponibilidad, la FDG continúa siendo el más valioso radiotrazador, recomendado por la IAEA (123).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El primer escáner PET humano se construyó en 1974, pero es sólo en los últimos 16 años que los estudios clínicos han examinado el impacto del uso de la PET-F¹⁸FDG en la delimitación de volúmenes de planificación de radioterapia en el cáncer de pulmón células no pequeñas.

La PET-TAC genera cambios en la intención del tratamiento radioterápico debido a cambios en la estadificación en comparación con la planificación mediante imagen convencional (TAC), mejorando la selección de pacientes que pueden beneficiarse de una terapia con intención curativa y disminuyendo la innecesaria irradiación y costos en pacientes en los cuales el tratamiento tiene una intención paliativa (124). Estos puntos han sido valorados por muchos autores, pero con gran diversidad de protocolos de adquisición y métodos de fusión de la imagen PET, así también como variados métodos de delineación de volúmenes.

Existe un reducido número de trabajos originales publicados en España acerca de **la planificación de radioterapia con PET-TAC en cáncer de pulmón**, en los cuales se valoran los cambios en la estadificación (125) y los diferentes métodos de contorno (107,126).

El método de adquisición de la exploración PET-TAC utilizando un protocolo de planificación de radioterapia requiere de la estrecha colaboración entre los servicios de Oncología Radioterápica y Medicina Nuclear, es por ello que no es de uso generalizado por los diferentes grupos de trabajo, aunque sea el método recomendado por la IAEA (123).

Asimismo, escasos son los estudios publicados a nivel mundial respecto a los parámetros de supervivencia de los pacientes planificados con PET-TAC (127-129).

En base a lo dicho es fundamental en nuestro medio, incorporar la PET-TAC en la planificación de la radioterapia en el cáncer de pulmón y valorar aspectos tales como el impacto en la estadificación, en el tratamiento previsto, en los volúmenes de planificación, así como variaciones del componente N. Éste último punto no menos importante, dado que los volúmenes de planificación basados en la PET demuestran mejorar la inclusión de la verdadera afectación de los ganglios linfáticos del mediastino, sustituyendo la irradiación nodal electiva en el CPCNP por la irradiación nodal de los ganglios afectados. Asimismo, es capital valorar la evolución de nuestros pacientes en comparación con los resultados de otros grupos, tanto de aquellos que utilizan la TAC para la delineación de volúmenes (patrón de oro hasta el momento) como de los que utilizan la PET-TAC (123).

OBJETIVOS

3.1- Objetivo general

El objetivo general de este trabajo será valorar el impacto sobre la actitud diagnóstico-terapéutica de la PET-TAC¹⁸F-FDG en la planificación de radioterapia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

3.2- Objetivos específicos

El objetivo general de este trabajo se subdividirá en nueve objetivos específicos:

1. Establecer el porcentaje de casos en los que la información suministrada por la PET-TAC ¹⁸F-FDG contraindique el tratamiento radioterápico con intención radical.
2. Conocer el impacto de la PET-TAC ¹⁸F-FDG en la planificación de radioterapia sobre la intención de tratamiento (curativo o paliativo) o sobre el tipo de tratamiento realizado.
3. Determinar cambios en la estadificación (TNM 7^º edición).
4. Estimar modificaciones en el PTV basados en datos aportados por la PET.
5. Definir si la PET-TAC ¹⁸F-FDG modifica el volumen tumoral (GTV-T) a irradiar como consecuencia de la información metabólica aportada por la PET.

6. Comparar el número de estaciones ganglionares en el componente PET y TAC de la PET-TAC de planificación.
7. Evaluar el impacto sobre actitud diagnóstico terapéutica según la escala descrita por Hicks *et al.*
8. Valorar la eficacia en los resultados según el modelo jerárquico de Fryback y Thornbury, a través del análisis de parámetros de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP).
9. Analizar si existe asociación entre los parámetros metabólicos y los parámetros de supervivencia.

HIPÓTESIS

“Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas”

RAMÓN Y CAJAL

La hipótesis general de este trabajo es que la PET-TAC ^{18}F -FDG tiene un impacto elevado sobre la actitud diagnóstico-terapéutica en la planificación de la radioterapia de pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas.

MATERIAL Y MÉTODOS

“Un gran sacrificio resulta fácil;
los que resultan difíciles son los continuos pequeños sacrificios”

GOETHE

5.1- Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal, es decir, los pacientes se analizaron en el momento en el que se contactó con el Oncólogo radioterapeuta y la recogida de datos fue retrospectiva.

5.2- Criterios de selección de pacientes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) remitidos entre marzo del 2009 y octubre del 2013, al departamento de medicina nuclear del Hospital Clínico San Carlos desde el servicio de oncología radioterápica, para la realización de una PET-TAC ^{18}F -FDG según el protocolo de planificación de radioterapia.

Los criterios de inclusión fueron: (a) pacientes con diagnóstico de CPCNP con indicación de radioterapia radical luego de pasar a través de un comité de tumores; (b) realización de una PET-TAC según protocolo de planificación de radioterapia; (c) delimitación de los volúmenes de planificación sobre la PET-TAC; (d) obtención de datos acerca del impacto del estudio PET-TAC sobre la actitud diagnóstico-terapéutica a través de un cuestionario respondido por parte del oncólogo radioterapeuta.

Los criterios de exclusión fueron: (1) pacientes diabéticos con glucosa >200 mg/dl; (2) pacientes en los cuales la PET-TAC no se realizó mediante protocolo de

planificación de radioterapia; (3) pacientes en los que no se utilizó la PET-TAC para la delimitación de los volúmenes de planificación de radioterapia.

En algunos pacientes se realizó QT previo a la realización del PET-TAC de planificación (QT-RT secuencial). Debido a que este estudio fue diseñado para determinar el impacto de la PET-TAC en la actitud diagnóstico- terapéutica y en la delimitación del volumen blanco de terapia de radiación, pacientes previamente tratados con quimioterapia fueron elegibles.

5.3- Protocolo PET-TAC ^{18}F -FDG

El equipamiento utilizado fue una Cámara PET-TAC Siemens Biograph 6 TruePoint, USA, integrado por una PET de cristales LSO y una TAC de 6 anillos detectores.

El día de la exploración, previamente a la adquisición del estudio, se realizó una entrevista a los pacientes para la obtención de datos de interés (historia oncológica, comorbilidades relevantes como patología infecciosa/inflamatoria o diabetes mellitus), explicación del procedimiento y firma de un consentimiento informado por escrito en los casos de administración de contraste iodado intravenoso.

Siguiendo las guías EANM 1.0 y 2.0 (55) (49) los pacientes mantuvieron un ayuno de al menos 4 hs y una adecuada hidratación (1 litro durante las dos horas previas a la inyección de la FDG fue lo recomendado). La glucemia en todos los pacientes fue inferior a 200 mg/dl y no se requirió la administración de insulina

rápida en ninguno de ellos. Se administró vía intravenosa 5 MBq/Kg peso de ^{18}F -FDG 60 min antes de la adquisición del estudio. Durante este período de tiempo los pacientes permanecieron en reposo.

El estudio PET-TAC se realizó en las mismas condiciones que la posterior radioterapia, lo que requirió de la estrecha colaboración y coordinación entre los técnicos del servicio de Medicina nuclear y oncología radioterápica. Con el objetivo de conseguir la reproductibilidad y exactitud del posicionamiento del paciente diariamente en el acelerador lineal en el momento de realizar las sesiones de radioterapia, se utilizó como accesorio un tablero de fibra de carbono sobre la mesa de exploración (muy resistente y de baja densidad), reposacabezas y apoyabrazos. Los pacientes fueron colocados con la cabeza orientada hacia el gantry, en posición en decúbito supino con los brazos hacia arriba sobre el apoyabrazos, con el torso descubierto (Figura 8).

La sala de exploración poseía un sistema de láseres (láseres externos LAP Dorado) orientados de igual manera que en el servicio de radioterapia; luego de posicionar al paciente correctamente de la forma mencionada, se realizó la alineación de éstos para conseguir los puntos de referencia: referencia longitudinal lateral (línea media axilar derecha e izquierda), referencia longitudinal media (línea media esternal), referencia transversal (línea media mamaria). En la intersección de la línea media esternal con la línea media mamaria, y el cruce de las líneas medias axilar derecha e izquierda se colocaron cuatro marcadores radio-opacos, como puntos referencia visual.

Se efectuó el estudio TAC y a continuación la PET. Se realizó en primera instancia una TAC de tórax en inspiración y después la TAC en respiración

espontánea, sobre el cual se realizó la corrección de atenuación de la PET (ver Tabla 3). Se utilizó el sistema Siemens CARE Dose4D™ para la modulación de la dosis (mAs en relación al topograma del paciente).

Protocolo de ADQUISICION y RECONSTRUCCIÓN de LA PET-TAC 18F-FDG	
<u>PRE-INMOVILIZACIÓN: TAC DE TORAX EN APNEA SIN CIV</u>	
✓	Topograma: 50 mAs y 130 Kv
✓	CT Tórax: 60 mAs, 110 Kv, Pitch 1.25, CARE Dose4D, Corte 2.5 mm
✓	Reconstrucción en ventana Mediastino y Pulmón.
<u>CON INMOVILIZACIÓN: PET-TAC CUERPO ENTERO</u>	
✓	Topograma: 50 mAs y 130 Kv
✓	Injector: 25 cc Suero Fisiológico -130 cc CIV - 25 cc Suero Fisiológico
✓	CT WB: Retraso 60", 95 mAs, 110 Kv, Pitch 1, CARE Dose4D, Corte 3 mm
✓	PET WB: Field of View (FOV) axial 225 mm. Tiempo 3 min/cama (5 camas aprox.)
✓	Reconstrucción Iterativa TrueX: 3 iteraciones, 21 Subconjuntos

Tabla 4- Protocolo de adquisición de la exploración PET-TAC en nuestro centro.

Tanto la TAC como la PET comprendieron desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo ("Torso imaging" de la EANM v.2) (49), estándar para Europa y los EE.UU. Cuando estuvo indicado, como en los casos con sospecha de metástasis cerebrales, se incluyó el cerebro en la misma exploración (desde la parte superior de la cabeza hasta la mitad del muslo).

El contraste intravenoso se administró siempre y cuando no estuvo contraindicado (por ejemplo, por alergia a los contrastes iodados o insuficiencia renal), con la excepción de pacientes con un estudio TAC reciente en el servicio de radiodiagnóstico y aquellos con una PET-TAC reciente. El inyector utilizado fue una bomba de doble luz (Ulrich Medizintechnik, Missouri, Germany).

La adquisición de la PET fue en respiración espontánea suave, obteniéndose de 5 a 6 posiciones de camilla (BEDS) según la talla del paciente (ver parámetros de adquisición Tabla 4).

Finalizado el estudio, se realizó con tinta un tatuaje subcutáneo de los puntos de referencia para la determinación de las coordenadas utilizadas por los radiofísicos para definir el “isocentro” de los haces.

Las imágenes PET-TAC se reconstruyeron y transfirieron a oncología radioterápica mediante un sistema de PACS (*Picture Archiving and communication system*) en formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*).

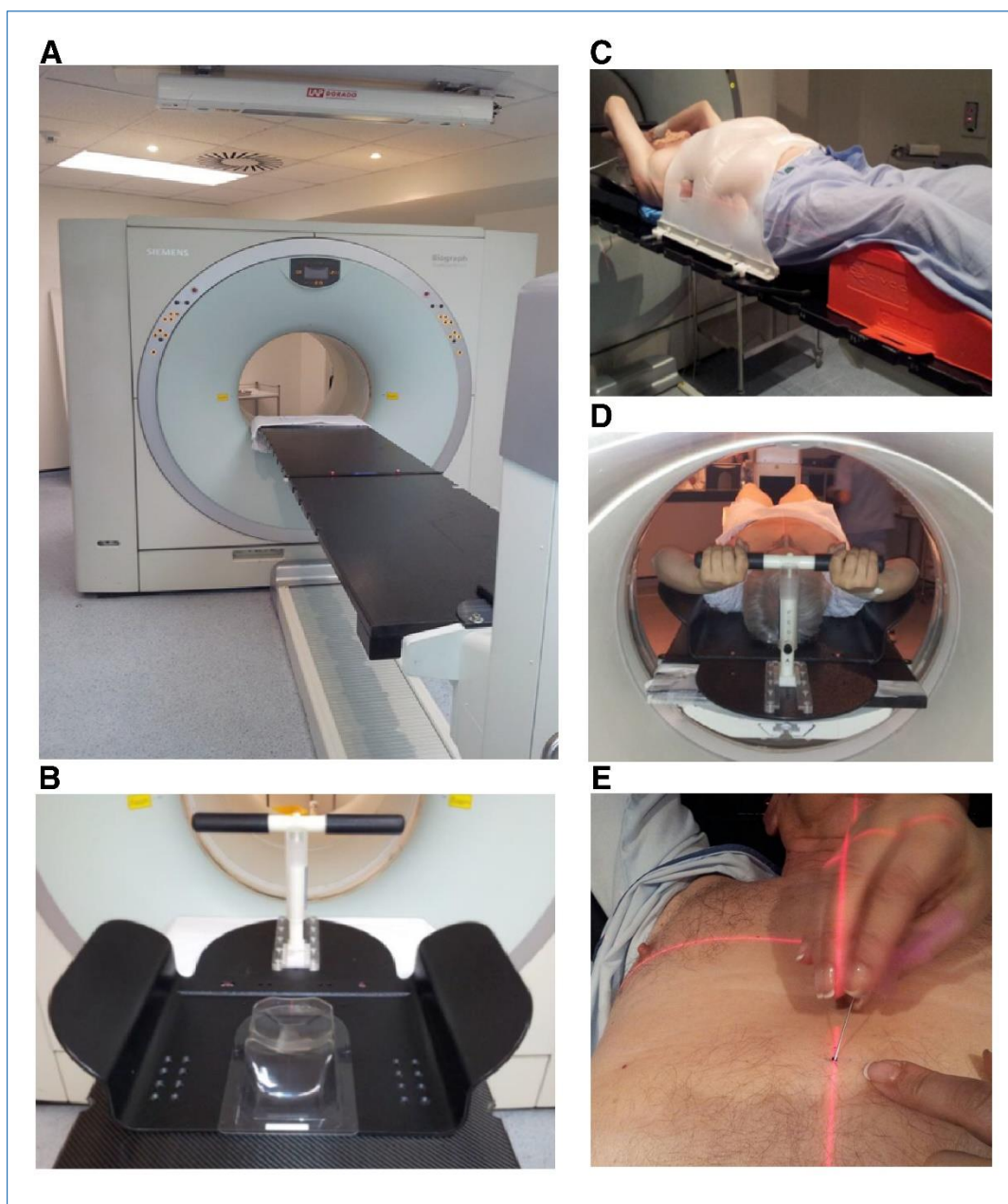


Figura 8. Equipamiento utilizado para la adquisición PET-TAC de planificación. A- PET-TAC con sistema láser externo y mesa plana de carbono. B, C, D- Sistemas de fijación e inmovilización. E- láser y tatuaje en la intersección de las coordenadas.

5.4- Análisis e interpretación de la imagen

Las imágenes de la exploración PET-TAC de planificación fueron valoradas en una estación de trabajo SIEMENS Leonardo (Syngo Acquisition Work-place), utilizando el plano transaxial, coronal, sagital y la reconstrucción en 3-D.

Se analizaron visualmente y mediante una valoración semicuantitativa de las regiones de interés (VOI: *Volume of Interest*), midiendo el valor de la captación estándar SUVmax.

Todos los estudios fueron valorados de forma independiente por un médico nuclear experto en PET y un médico especialista en radiodiagnóstico, que no estaban ciegos a la información clínica disponible del paciente ni a los resultados de otros procedimientos diagnósticos realizados previamente; los dos médicos resolvieron los desacuerdos por discusión y realizaron un informe único de consenso para cada paciente del estudio PET-TAC F¹⁸-FDG.

En las imágenes PET, el tumor primario fue medido en el eje axial y el volumen metabólico del tumor primario se realizó mediante un contorno automático en 3-D, se realizó una VOI que automáticamente se propagó al resto de los cortes del estudio en el plano axial. El valor límite utilizado para delinear el margen tumoral fue SUVmax 2,5 basados en el protocolo de nuestra institución y en lo descrito en la literatura.

En el componente TAC el diámetro máximo de los tumores primarios se midió en los 2 ejes (anteroposterior y transversal) del plano axial de forma independiente en la ventana mediastino (ventana media 20-40 UH; ancho de

ventana 450-500 UH) y en la ventana pulmón (ancho de ventana 1000-2000 UH; nivel de ventana 600-700 UH).

Las regiones ganglionares se definieron según la clasificación de Mountain and Dressler (14,25). En el componente TAC los ganglios se midieron en la ventana mediastino, en el plano transaxial en el eje perpendicular al eje largo, considerando como patológicos aquellos mayores a 1 cm (130). En el componente PET, todo ganglio considerado patológico (mayor a la captación del mediastino) se midió mediante la realización de un contorno automático 3D en el eje axial, similar al método utilizado para la valoración del tumor primario.

5.5- Planificación de RT

5.5-1. Planificación del tratamiento y delimitación de volúmenes

La planificación del tratamiento se llevó a cabo en el servicio de oncología radioterápica sobre la imagen PET-TAC con un sistema informático específico de planificación (Pinnacle³ Radiotherapy Treatment System R9.6 Philips, Koninklijke, Netherlands). En esta etapa se realizó la delineación de los volúmenes a tratar, la delineación de los órganos de riesgo y se eligió la técnica de tratamiento, se definieron las prescripciones de dosis a los volúmenes a irradiar y las restricciones de dosis a los órganos de riesgo.

La delimitación de los volúmenes tumorales y órganos de riesgo fue llevada a cabo por el oncólogo radioterapeuta a cargo de cada paciente. La delineación del GTV y/o CTV y PTV, se realizó tomando como base las imágenes de la PET-TAC de

planificación (con el informe redactado por el servicio de medicina nuclear, y en caso de dudas revisando de forma conjunta el estudio) mediante un método de segmentación manual siguiendo las recomendaciones del informe ICRU-50, 62 y 83 (131). En algunos casos la planificación del tratamiento de radioterapia fue posterior a la aplicación de tratamiento sistémico con quimioterapia (QT-RT secuencial), en estos pacientes se utilizó para la planificación además, el estudio de estadificación inicial (TAC o PET-TAC en caso de haber sido estadificado por éste método).

Para la delimitación del tumor primario (GTV-T) se contorneó tanto en la ventana pulmonar como en la ventana mediastino para optimizar la delineación en la interfaz con estructuras normales o la presencia de atelectasia (Figura 9 y 12). La ventana ósea se utilizó cuando el tumor se encontraba en la vecindad o involucraba una estructura ósea tumoral (ancho de ventana 2000 UH; nivel de ventana 600 UH).

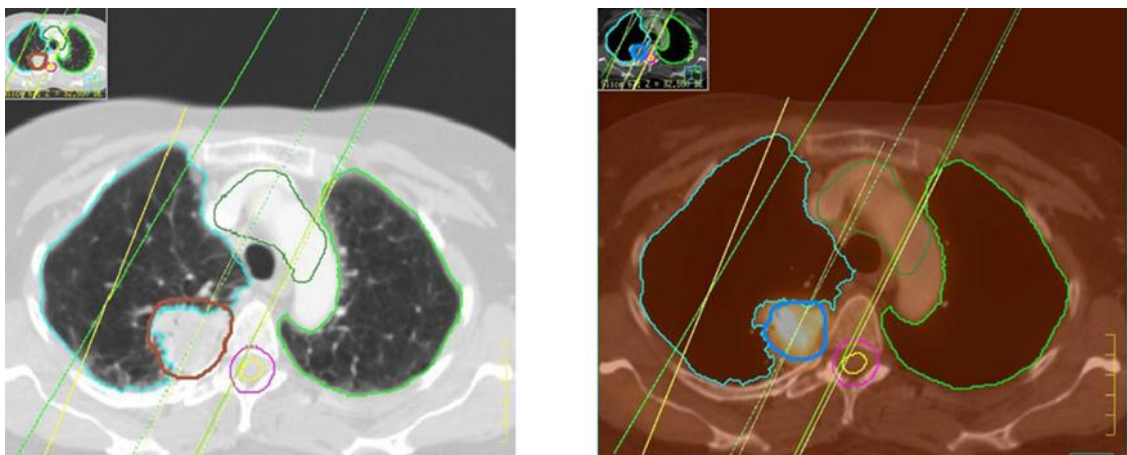


Figura 9- Eje transaxial. Delimitación del GTV-T en ventana mediastino en imágenes de Fusión PET-TAC (derecha) y ventana pulmón de la TAC (izquierda).

La delimitación de las adenopatías (GTV-N) se realizó utilizando la ventana del mediastino de las imágenes TAC, siendo incluidas las mayores de 1 cm en el eje corto o los ganglios de cualquier tamaño que presentaban captación patológica de FDG en el componente PET (132).

Apoyados en los datos publicados se utilizó un margen de 6 mm sobre el GTV para el cáncer células escamosas y de 8 mm para el resto de tipos histológicos de CPCNP, para incluir con un 95% de probabilidad la extensión microscópica del tumor primario. (71,133).

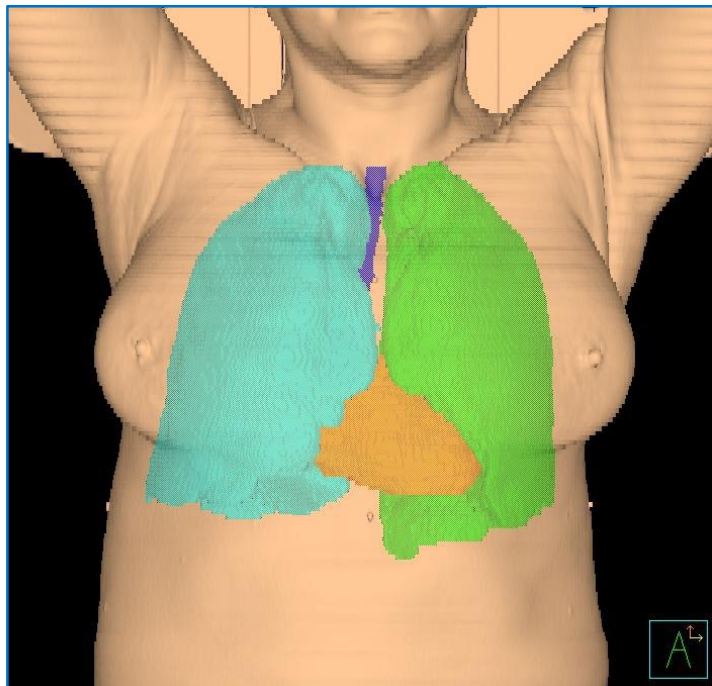


Figura 10- Delimitación de los órganos de riesgo (corazón, esófago, pulmones, médula ósea).

5.5-2. Realización de la dosimetría del tratamiento

En la exploración PET-TAC, el técnico de radioterapia “pintó” los órganos de riesgo (Figura 10).

Los cálculos dosimétricos fueron realizados por los radiofísicos del servicio de oncología radioterápica siguiendo las recomendaciones del ICRU-50,62 y 83, con una distribución de la dosis homogénea entre 95%-107% liberada al volumen blanco, con una dosis de radiación restrictiva a las estructuras adyacentes y órganos de riesgo (Figura 12).

La dosimetría consistió en poner haces dirigidos hacia el PTV, teniendo en cuenta la forma y extensión de los órganos de riesgo. Al colocar el haz fue definido el giro del *gantry*, del colimador, el tamaño del campo y se definió si era necesario la utilización de cuñas físicas. Posteriormente se ajustó el campo, con el uso de multiláminas o bloques conformados, con el objetivo de cumplir con las restricciones de dosis a los órganos de riesgo.

Una vez definidos los haces y conformados los campos se comprobó que la distribución de dosis haya cumplido los criterios de la isodosis deseada. Figura 11 y 12.

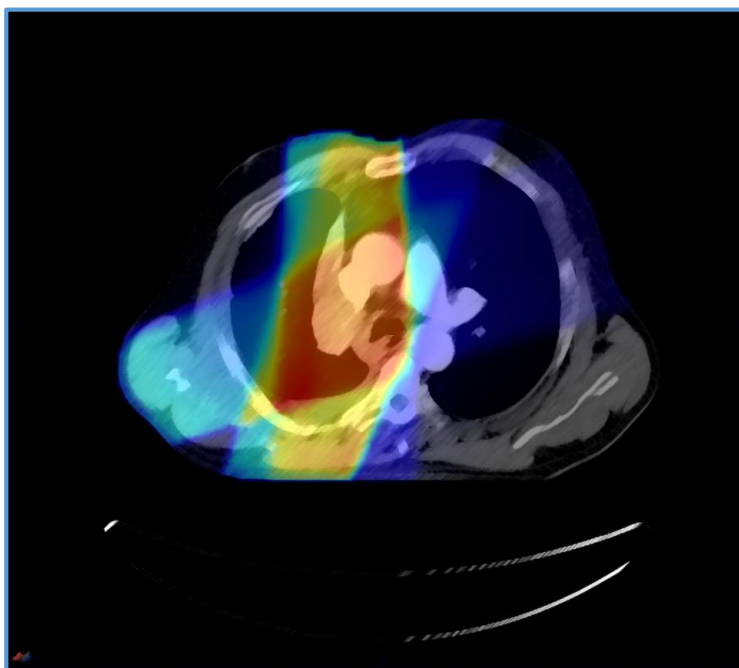


Figura 11- Eje axial. Configuración de haces de radioterapia

Se realizaron y comprobaron los histogramas dosis volumen (HDV: gráficos que relacionan el porcentaje de volumen y la dosis absoluta o relativa.) de los tejidos blanco y órganos de riesgo para comprobar si todo el volumen a tratar recibió la dosis prescrita y que los órganos de riesgo no fueran comprometidos con dosis altas de radiación.

Se obtuvieron los datos de dosis máxima, media y mínima recibida por los volúmenes tumorales y los órganos de riesgo.

En los histogramas dosis-volumen de cada uno de los órganos de riesgo se obtuvo el volumen que recibió 5 Gy (V5), el volumen que recibió 10 Gy (V10), el volumen que recibió 15 Gy (V15), el volumen que recibió 20 Gy (V20) y el volumen que recibió 25 Gy (V25) respectivamente.

El Histograma Dosis/Volumen fue evaluado por el Oncólogo Radioterapeuta antes de comenzar el tratamiento.

El paso siguiente fue la aplicación del tratamiento realizándose radioterapia conformada 3D con fotones de megavoltage procedentes de un acelerador lineal PRIMUS Siemens, USA.

El fraccionamiento de dosis utilizado fue siempre de tipo convencional, es decir, de 1,8-2 Gy por fracción y día, 5 fracciones a la semana, tratándose todos los campos todos los días, hasta una dosis equivalente de 60-66 Gy (30).

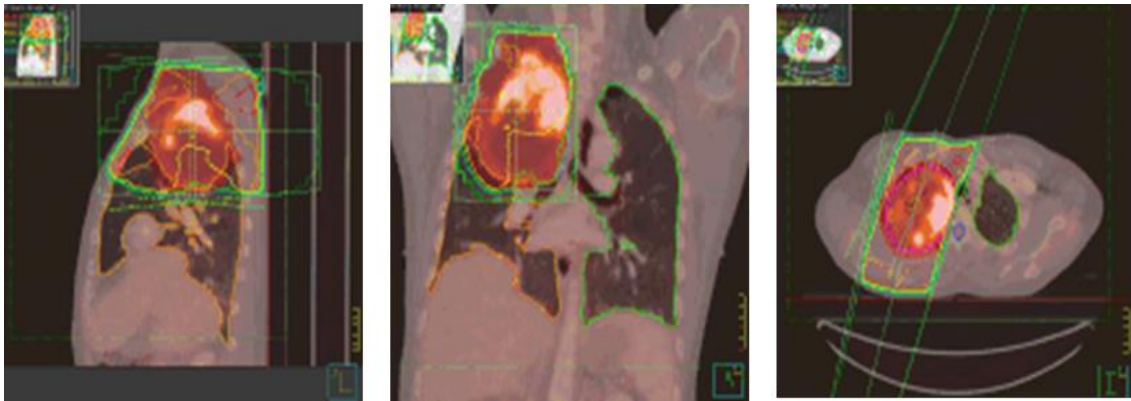


Figura 12- Delimitación de los volúmenes de planificación en los 3 ejes en la exploración PET-TAC en un paciente con cáncer de pulmón localizado en el lóbulo superior derecho, con atelectasia asociada.

5.6- Encuesta y recogida de datos

Para analizar el aporte de la PET-TAC de planificación de radioterapia se formularon una serie de preguntas y se organizaron de forma sistemática en un cuaderno de recogida de datos (CRD) (Ver Apéndice I). Las cuestiones planteadas en el CRD estaban dirigidas al médico oncólogo radioterapeuta. Las respuestas se obtuvieron en todos los pacientes mediante la revisión de la historia clínica de manera conjunta por parte del médico nuclear y del oncólogo radioterapeuta, mediante contacto personal, telefónico o por correo electrónico.

Las respuestas a las cuestiones planteadas y demás datos aportados fueron anotadas en los CRD, y posteriormente transferidos a una base de datos en Excel (Office 2010) y SPSS 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5.7- Valoración de los cambios en el GTV–T y el número de estaciones ganglionares

El estudio PET-TAC de planificación de radioterapia, fue valorado de forma retrospectiva, en forma conjunta por un médico nuclear y un oncólogo radioterapeuta o por dos médicos nucleares para definir los siguientes parámetros:

El **volumen macroscópico tumoral (GTV–T)**, se midió de forma separada en las imágenes PET y TAC de la exploración PET-TAC. Se definió el GTV–T PET como aquel medido en el componente PET mediante un método visual y delineación manual y el GTV–T TAC como el volumen registrado en el

componente TAC como tumor (es decir la lesión considerada desde el punto de vista de la imagen TAC como maligna, valorada en ventana mediastino y pulmón), medido en cm³.

En cada uno de los estudios en las imágenes TAC se valoraron la presencia de atelectasia, neumonitis post-obstructiva e invasión del mediastino.

Los datos fueron recogidos en el CRD, y posteriormente transferidos a una base de datos en Excel (Office 2010), generando una columna extra denominada diferencia de volumen PET-TAC (variable cuantitativa continua) (130,134).

El **volumen macroscópico ganglionar (GTV-N)**, se definió a través de un parámetro equivalente, el número de estaciones ganglionares valoradas en las imágenes PET y TAC de la PET-TAC de planificación. Se definieron como adenopatías patológicas por TAC a las mayores de 1 cm y como patológicas por PET a los ganglios de cualquier tamaño con captación patológica de FDG (mayor al mediastino). Se agruparon las adenopatías por estaciones ganglionares siguiendo el esquema del mapa ganglionar de Mountain y Dresler, definiendo el número de estaciones en el componente TAC y el número de estaciones ganglionares en el componente PET de la exploración PET-TAC.

En los casos que recibieron QT-RT secuencial con adenopatías o tumor positivos según la PET-TAC de estadificación y negativos en el de radioterapia, se incluyeron en la delimitación de volúmenes los datos (volumen en cm³, diámetros máximos en cm y SUVmax) de la exploración PET-TAC de estadificación (132).

5.8- Valoración del Impacto sobre la actitud diagnóstico-terapéutica

Se realizó una valoración retrospectiva del impacto de la PET-TAC sobre la actitud diagnóstico terapéutica, evaluando su influencia en el manejo de los pacientes, antes y después de la prueba. Mediante contacto directo, telefónico o vía e-mail se procedió a preguntar al oncólogo radioterapeuta de referencia las cuestiones del CRD (Apéndice I).

El impacto se clasificó teniendo en cuenta las categorías descritas por Hicks *et al* (135,136) como impacto alto, moderado, bajo o no impacto, descrito en la Tabla 5.

Cuando el resultado de la PET-TAC indujo un cambio en la intención o modalidad del tratamiento (contraindicó la radioterapia o cambió de QT-RT concomitante a QT-RT secuencial o viceversa) se consideró como impacto elevado.

El impacto se consideró moderado cuando la información suministrada por la PET-TAC de planificación generó cambios en la dosis o volumen de radioterapia, pero no cambios en la intención ni en la modalidad de tratamiento.

En los casos en que la PET-TAC no indicó cambios en la actitud prevista, el impacto se consideró bajo.

Finalmente, se consideró que la PET-TAC no tenía impacto cuando la información suministrada, a pesar de indicar un cambio en el manejo terapéutico, no fue considerada por el oncólogo radioterapeuta.

Impacto de la PET-TAC ^{18}F -FDG de planificación sobre la actitud diagnóstico-terapéutica

Impacto alto

- ✓ Cuando se cambió la intención de la radioterapia (curativa a paliativa, o viceversa)
- ✓ Cuando se cambió la modalidad de tratamiento (quimioradioterapia concomitante a quimioradioterapia secuencial, por ejemplo)
- ✓ Cuando un resultado negativo en la PET-TAC ^{18}F -FDG induce un cambio de tratamiento paliativo expectante a observación, aunque no altere de forma inmediata la realización de un tratamiento

Impacto moderado

- ✓ Cuando se modifican dosis, extensión u otros parámetros de la radioterapia, pero no cambia la modalidad ni la intención de la radioterapia.

Impacto bajo

- ✓ Cuando los resultados de la PET-TAC ^{18}F -FDG no indican la necesidad de realizar ningún cambio.

No impacto

- ✓ Cuando toda la información disponible lleva valorar como inapropiada la información suministrada por la PET-TAC ^{18}F -FDG.
- ✓ Cuando la decisión de manejo no se cambió a pesar de que no se adecuaba a la estadificación por PET-TAC ^{18}F -FDG.

Tabla 5- Clasificación del impacto descrita por Hicks *et al* (135,136) adaptada por Delgado Bolton Tesis doctoral TOD (137) y modificada para PET-TAC en la planificación de Radioterapia.

5.9- Evaluación de la Eficacia

Para valorar la eficacia aplicamos el modelo conceptual descrito por Fryback y Thornbury (138). La eficacia se definió como la probabilidad de que los individuos de una población definida obtengan un beneficio de una tecnología médica aplicada a un problema médico determinado bajo condiciones ideales de utilización, denominándose efectividad cuando las condiciones de utilización son habituales (no ideales) (138).

El modelo de eficacia que aquí se presenta se aparta de la visión más tradicional, por un análisis más global en el cual el diagnóstico por imagen debe ser parte de un sistema de salud cuyo objetivo es tratar a los pacientes con eficacia y eficiencia.

En este contexto más amplio, incluso una alta calidad de imágenes puede ser no contributiva en ciertas instancias e imágenes de menor calidad pueden ser de gran valor en otras situaciones. La valoración de la eficacia es un objetivo más amplio que va más allá de la calidad o exactitud de la imagen para examinar el beneficio final derivado de éstas exploraciones.

Se trata de un modelo jerárquico de eficacia del diagnóstico por imagen, el cual puede ser utilizado para la valoración crítica de la imagen, que describe 6 niveles de eficacia: eficacia técnica (nivel 1), eficacia en la exactitud diagnóstica (nivel 2), eficacia en el juicio o decisión diagnóstica (nivel 3), eficacia terapéutica (nivel 4), eficacia en los resultados en los pacientes (nivel 5), y eficacia social (nivel 6) (ver Tabla 6).

En cada paciente se valoró el nivel de eficacia alcanzado en función de las respuestas de los oncólogos radioterapeutas a las cuestiones planteadas; las preguntas encaminadas a la valoración de los diferentes niveles de eficacia se encuentran en el cuaderno de recogida de datos (anexo I, sección 3 y 4). Por lo tanto, la valoración de la eficacia realizada tuvo en cuenta, exclusivamente, la opinión de los médicos en cuanto al aporte de la PET-TAC18F-FDG de planificación en los diferentes niveles mencionados.

Los niveles de eficacia 1,2 y 3 se encuentran implícitos en los criterios de inclusión de los pacientes y en el protocolo de adquisición de la exploración PET-TAC.

El impacto de la PET-TAC ^{18}F -FDG sobre el impacto en el manejo mediante la clasificación de Hicks *et al* (135,136), fue considerado como la valoración de la eficacia terapéutica o nivel 4.

El nivel 5 o eficacia en los resultados se valoró a través de la evolución de los pacientes que se explicará en el siguiente apartado.

Aunque el evitar procedimientos innecesarios disminuye la toxicidad y costos, en nuestro estudio no se valoró el nivel 6 o eficacia social.

Modelo Jerárquico de Eficacia del Diagnóstico por Imagen

Nivel 1. Eficacia técnica

- ✓ Resolución de pares de líneas
- ✓ Rango de escala de grises
- ✓ Cantidad de ruido
- ✓ Definición

Nivel 2. Eficacia en la exactitud diagnóstica

- ✓ Exactitud diagnóstica (porcentaje de diagnósticos correctos en una serie de casos)

Nivel 3. Eficacia en el juicio o decisión diagnóstica

- ✓ Número (porcentaje) de casos en una serie en los que la imagen fue considerada útil para realizar el diagnóstico

Nivel 4. Eficacia terapéutica

- ✓ Número (porcentaje) de veces en las que la imagen fue considerada útil en la planificación del manejo del paciente en una serie de casos
- ✓ Porcentaje de veces en que se evitó la radioterapia debido a la información de la imagen
- ✓ Número o porcentaje de veces en que el tratamiento planificado pretest cambió tras la obtención de la información de la imagen (inferido retrospectivamente de los archivos médicos)
- ✓ Número o porcentaje de veces en que los clínicos afirmaron, de una forma prospectiva, la existencia de cambios en las opciones terapéuticas tras la información del test

Nivel 5. Eficacia en los resultados en los pacientes

- ✓ Porcentaje de pacientes que mejoraron con la prueba comparado con los que mejoraron sin la prueba
- ✓ Morbilidad (o procedimientos) evitados tras obtener la información de la imagen

Nivel 6. Eficacia social

- ✓ Análisis coste-beneficio desde el punto de vista social
 - ✓ Análisis coste-efectividad desde el punto de vista social
-

Tabla 6- Modelo de eficacia descrito por Fryback y Thornbury (138). Adaptada por Delgado Bolton Tesis doctoral TOD (Tumor origen desconocido) y modificada para PET-TAC en planificación de Radioterapia (137).

5.10- Valoración de parámetros de supervivencia

Se definieron los parámetros Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG) de la siguiente manera:

La SLP se definió como el tiempo que transcurre desde el inicio de la radioterapia hasta la progresión de la enfermedad o muerte, catalogados como los siguientes “eventos”: Recidiva loco regional (recurrencia o progresión en tórax); Metástasis (enfermedad a distancia según TNM 7ª ed.) y/o Exitus.

La SG se definió como el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad (fecha diagnóstico histológico) hasta la fecha de fallecimiento (fechaexitus) o último seguimiento registrado en la intranet del Hospital Clínico San Carlos verificando su status (vivo o exitus).

Valoramos si existe asociación entre los parámetros de supervivencia mencionados y los parámetros de actividad tumoral morfológicos y metabólicos tales como: SUVmax de la lesión, diámetro máximo, GTV tumoral medido en TAC, GTV tumoral medido en PET y el producto GTV-T PET x SUVmax como equivalente de la tasa de glucólisis (127).

5.11- Análisis Estadístico

Se realizó en primera instancia un análisis exploratorio de las variables utilizando SPSS 22.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para la identificación de posibles errores.

Se procedió al análisis descriptivo para las variables: edad (mediana, rango y desviación estándar), sexo, histología y estadio clínico al diagnóstico. Luego se continuó con el análisis de las variables implicadas para cada uno de los objetivos planteados.

Se realizó un análisis descriptivo de las siguientes variables:

Objetivo 1: las variables implicadas fueron contraindicaciónRT (cualitativa dicotómica), motivo contraindicó (cualitativa categórica) y confirmaciónmtx (cualitativa dicotómica).

Objetivo 2: cambios en intención del tratamiento y tipo de tratamiento realizado a través de las variables cualitativas dicotómica (cambio intención y cambio de tratamiento).

Objetivo 3: cambios en la estadificación a través de la variable cualitativa dicotómica (cambio estadio).

Objetivo 4: cambios en los parámetros del PTV, las variables implicadas fueron RT (cualitativa dicotómica), areaRT (cualitativa dicotómica-igual /cambió-cualitativa categórica (igual, menor, mayor); dosisRT (cualitativa dicotómica).

Objetivo 5: para la valoración de los volúmenes tumorales (GTV-T), se definieron las variables: volumen TAC, volumen PET (variables cuantitativas continuas). Se realizó un análisis descriptivo para valorar la media, mediana, desviación estándar, máximo, mínimo, rango, varianza, curtosis, asimetría. Se realizó un histograma de frecuencias y diagrama de cajas para ver la distribución de los datos, comprobando en ambos la existencia de una serie de valores atípicos (*outliers*). Estos datos no fueron errores, sino parte de la variabilidad biológica, por lo que fueron considerados para el análisis. Se realizaron pruebas de normalidad para ambas variables (Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) que mostraron claramente que se trataba de dos variables que no mantienen una distribución normal ($p > 0,05$ para ambas variables).

Mediante un gráfico de dispersión de *ambas variables (Volumen PET y Volumen TAC)* se observó una estrecha relación (como era de esperar), ratificada mediante el análisis de correlaciones, realizado utilizando el coeficiente de correlación de Spearman (más adecuada para variables con distribución no normal). Los resultados obtenidos mostraron una alta correlación y por lo tanto, una asociación entre ambas variables. El valor obtenido, Rho de Spearman (ρ) fue de 0,961. A la hora de interpretarlo Rho toma valores de -1 a 1. Estos valores extremos (-1 y 1) indican una relación negativa o positiva, respectivamente. Un valor de cero significaría que no existe correlación. Por lo tanto, ambas variables presentaron una elevada correlación (asociación).

Pruebas de Significación: teniendo en cuenta que volumen PET y TAC se trata de dos variables que se aplican como medidas de los mismos tumores y la no normalidad de los datos, se trata de muestras dependientes o muestras pareadas. La técnica más adecuada para realizar una comparación entre ambas variables fue el test no paramétrico de Wilcoxon de los rangos de signo (en inglés, Wilcoxon signed-rank test) (139,140).

Finalmente, se introdujo una nueva variable, la “DifvolumenPETTAC”, que es la diferencia entre el volumen TAC y el volumen PET. Prosiguiendo de la misma forma que con las variables volumen TAC y volumen PET, realizamos un análisis descriptivo, histograma de frecuencias y diagrama de cajas (Boxplot). Se valoró la relación con otras variables de interés: atelectasia (cualitativa dicotómica) realizando el análisis descriptivo, diagrama de cajas de la variable “DifvolumenPETTAC” en función de la presencia o ausencia de atelectasia, y el gráfico de dispersión del Volumen PET y Volumen TAC en función de la presencia o ausencia de atelectasia. Para comprobar la existencia de diferencias significativas, se utilizaron pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes y prueba de la mediana para muestras independientes). Tabla 7.

Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Diferencias Volumen (tac-pet) son las mismas para entre las categorías de Presencia de atelectasia.	Prueba de la mediana muestras independientes	,004	Rechaza la hipótesis nula.

Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de Diferencias Volumen (tac-pet) es la misma entre las categorías de Presencia de atelectasia.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,000 ¹	Rechaza la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

¹Se muestra la significación exacta para esta prueba.

Tabla 7- Tabla de salida de SPSS para muestras independientes que relaciona las variables *diferencia de volumen TAC y PET y presencia de atelectasia*. $p < 0,05$

El análisis descrito previamente se realizó también para la variable neumonitis (presencia/ausencia) y para la invasión del mediastino.

Objetivo 6: La valoración del cambio de las estaciones ganglionares PET vs TAC se realizó a través de las variables cuantitativas discretas número de estaciones ganglionares en TAC y en PET. Se realizó un análisis descriptivo de cada una (frecuencias y porcentaje de casos; datos descriptivos como la media, mediana, DE, mínimo y máximo), una tabulación cruzada (número de estaciones ganglionares en PET/número de estaciones ganglionares en TAC) y el gráfico de dispersión de estaciones ganglionares (PET y TAC). Se realizó el análisis de correlaciones, utilizando el coeficiente de correlación de Spearman.

Para comprobar la relación entre ambas variables, se realizó adicionalmente la modelización. Teniendo en cuenta sus características, esta se resolvió a través de un modelo lineal generalizado (GLM) con distribución de

Poisson. Esta prueba se realizó utilizando el software estadístico R (R Development Core Team, 2014) (<http://www.r-project.org/>), que permite llevar a cabo los análisis de forma más flexible que SPSS. El modelo utilizado fue: `Model <- glm (number ~ clase, family = poisson, data = gangl)`.

Objetivo 7: Para valorar el impacto según la escala de Hicks *et al*, la variable implicada fue de tipo cualitativa ordinal (Impacto PETplanif) y se realizó el test de Chi cuadrado para valorar la distribución por estadio clínico (variable EstadioDx - cualitativa ordinal-).

Objetivo 8: se analizaron los parámetros de supervivencia: global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) local o a distancia valorado de forma global en los pacientes que recibieron radioterapia radical y por estadio clínico (dado el n reducido en alguno de los estadios nos centramos en estadio IIIA y IIIB).

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable por separado para intentar responder a las preguntas formuladas. Para los contrastes que se lleven a cabo se tomó como nivel de significación $\alpha = 0.05$.

Se valoró si existen diferencias en la distribución de los tiempos de supervivencia en los estadios IIIA y IIIB. Para ello se utilizó el Test Shapiro Wilks para comprobar si los parámetros siguen una distribución normal. Al ser $p > 0,05$ entonces se recurre al test Kolmogorov Smirnov para comprobar la distribución en cada estadio. Luego se realizaron las tablas y curvas de Kaplan-Meier.

A la hora de interpretar los análisis de supervivencia con las tablas Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia se incluyeron tres test (Log Rank, Breslow y Tarone-Ware) que contrastan la hipótesis nula de igualdad entre las curvas de

supervivencia para cada uno de los estratos: (a) - Si el p-valor es < 0.05 se rechaza la hipótesis nula y por lo tanto los estratos presentan curvas distintas que pueden ser comentadas descriptivamente.

(b) - Si el p-valor es > 0.05 no se rechaza la hipótesis nula y por lo tanto no se puede afirmar que haya diferencias entre los estratos.

Objetivo 9: Valoración si existe asociación entre los parámetros de supervivencia y parámetros de la imagen (SUVmax de la lesión, GTV PET y TAC, Diámetro máximo, TGL valorada a través del producto GTV PET y SUVmax lesión).

La variable continua "Suvmaxlesión" la valoramos además de forma dicotómica con dos puntos de corte: SUVmax 5 (Cutoff de SUVmax 5,0) (141,142) y mediana del SUVmax (143).

Los análisis mencionados se realizaron de manera global y por estadio al diagnóstico (clasificación TNM 7ª edición).

Para los contrastes que se llevaron a cabo se tomó como nivel de significación $\alpha=0,05$

Realizamos un análisis descriptivo (mínimo, máximo, media, mediana, DE) de la variable SUVmax para estadio IIIA y B. Se utilizó el Test exacto de Fisher para estudiar la independencia de los subgrupos de SUVmax cutoff 5 y Test de chi cuadrado para estudiar la independencia de los subgrupos SUVmax de la lesión según la mediana.

La valoración de la distribución normal se realizó mediante el test Shapiro Wilks. Al ser $p<0,05$ se rechaza la normalidad por lo que se utilizó el test Wilcoxon

de contraste no paramétrico. Efectuamos el mismo análisis estadístico para los estadios IIIA y IIIB.

Se realizó un análisis de supervivencia con curvas de Kaplan Meier con SUVmax por encima y por debajo de la mediana.

RESULTADOS

“Lo inacabado no es nada”.

HENRI-FRÉDÉRIC AMIEL

6.1- Datos clínicos patológicos de la población a estudio

Entre mayo 2010 y octubre 2013 fueron valorados 72 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón que realizaron PET-TAC para planificación de radioterapia radical, de los cuales 52 casos cumplieron los criterios de inclusión y son los sujetos de este análisis.

Se trata de 52 pacientes consecutivos con diagnóstico de Cáncer de pulmón de células no pequeñas (10 mujeres, 42 varones, mediana de edad = 67 años, rango 46–83 años) a los que se les realizó una PET-TAC de planificación de radioterapia.

Los subgrupos histológicos fueron los siguientes: carcinoma de células escamosas (n=24 pacientes), adenocarcinoma (n=19), variedad bronquioloalveolar (n= 1), células grandes (n=1) y cáncer de pulmón de células no pequeñas no tipificada su variedad (n= 7).

En cuanto a la estadificación clínica TNM 7ª edición, la distribución de los pacientes fue la siguiente: 2 en estadio IA recidiva, 3 en estadio IIA, 1 en IIB, 21 en estadio IIIA, 20 en IIIB y 5 en estadio IV. Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 8.

Características	Nº de pacientes (n=52)	%
Edad (mediana en años y rango)	67	46-83
Sexo		
Masculino	42	80,7
Femenino	10	19,3
Histología		
Células escamosas	24	46,2
Adenocarcinoma	19	36,5
Variedad Bronquioloalveolar	1	0,2
Células grandes	1	0,2
No microcítico no tipificado	7	13,5
Estadio Clínico TNM 7ª ed.		
IA recidiva	2	3.8
II	4	7.7
IIIA	21	40.5
IIIB	20	38.5
IV	5	9.5

Tabla 8- Características y diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio

6.2- Contraindicación de radioterapia radical.

En 7 de 52 pacientes (13,5 % del total de pacientes) se detectaron metástasis en la PET-TAC de planificación que contraindicó la realización de radioterapia con intención radical. En un 48,5 % de éstos (n=3) no se realizó radioterapia, y en el 51,5 % restante (n=4), se realizó radioterapia con intención paliativa. Es decir que se realizó radioterapia en 49 pacientes (Figura 13).

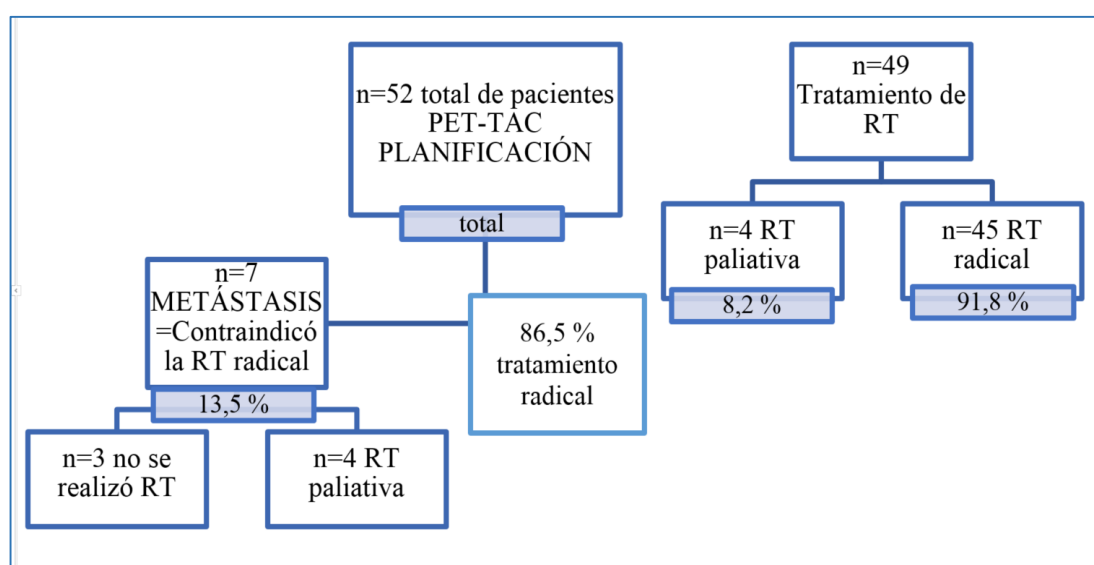


Figura 13- Contraindicación de QT-RT radical

De los casos en los cuales se detectó la presencia de metástasis, en un 71,4 % (n=5) se confirmaron las metástasis: por seguimiento en el 43 % (n=3) y mediante confirmación anatómo-patológica en el 28,6 % (n=2). La localización de las metástasis se detalla en la Tabla 9.

Paciente (ID)	Localización de metástasis
1	Ósea.
3	Pleura y páncreas.
8	Adenopatías laterocervicales.
20	Adrenal izquierda y ósea.
25	Ósea.
31	Adrenal izquierda, ósea y lóbulo tiroideo izquierdo.
43	Adenopatías interaorto-cava.

Tabla 9- Localización de las metástasis detectadas en la PET-TAC de planificación.



Figura 14- PET-TAC de planificación de radioterapia, en el que se detecta metástasis ósea en fémur izquierdo (flecha roja, sólo visualizada en la imagen PET).

La Figura 14 muestra un ejemplo de metástasis ósea detectada en un paciente con diagnóstico de CPCNP estadio clínico IIIB por TAC de estadificación inicial.

6.3- Cambios en la intención del tratamiento (radical versus paliativo).

En el 86,5 % de los pacientes (n=45) se realizó radioterapia con intención radical. En el 13,5 % (n=7) la intención del tratamiento fue paliativa por presencia de metástasis (en 3 de los casos se realizó QT –sin RT– y en 4 de ellos QT-RT con intención paliativa).

De los pacientes en que se realizó RT (n=49): en un 7,7 % cambio la intención del tratamiento de curativo a paliativo.

6.4- Cambios en la estadificación

En el 23,1% del total de pacientes (n=12) la información suministrada por la PET-TAC de planificación cambió el estadio clínico.

En Tabla 10 se detallan los casos en los cuales se observa un cambio en la Estadificación según AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM 7ª edición, generados debido a la información suministrada por la PET-TAC de planificación, indicando el método de estadificación inicial y los días transcurridos entre ambos estudios para los casos que se realizó estadificación mediante PET-TAC.

ID	TNM pre-PET-TAC Planif.	Estadio pre-PET-TAC Planif.	Método Intervalo (días)	TNM post-PET-TAC Planif.	Estadio post-PET-TAC Planif.
1	T1N1M0	IIA recidiva ganglionar	TAC	T1N3M1	IV
3	T4N0M0	IIIA	TAC	T4N2M1b	IV
8	T4N3M0	IIIB	PET- TAC 69 días	T4N3M1b	IV
9	T1bN0M1a ¹	IV	TAC	T1bN2M0	IIIA
10	T2N1M0	IIA	PET-CT 71 días	T1bN2M0	IIIA
16	T3N2M0	IIIA	PET-CT 151 días	T3N3M0	IIIB
20	T3N3M0	IIIB	TAC	T3N1M1b	IV
25	T2N3M0	IIIB	TAC	T2N3M1b	IV
28	T4N0M1b ²	IV	TAC	T4N0M0	IIIA
31	T2bN3M0	IIIB	TAC	T2N3M1b	IV
43	T1N0M0	IA recidiva	TAC	T1N0M1b	IV
49	T4N2M0	IIIB	TAC	T4N0M1b	IV

Tabla 10- Valoración de la estadificación pre/post PET-TAC de planificación. Cambio en la estadificación según AJCC TNM 7ª edición, método de estadificación inicial y tiempo transcurrido entre ambos estudios

1-Presencia de nódulo contralateral que en la PET no presentó captación patológica.

2-Dudosa lesión ósea.

En nuestro trabajo el 60% de los pacientes fueron estadificados con una exploración PET-TAC. Si valoramos éstos pacientes (n=31), sólo en 2 casos (6,5%) se observaron cambios en la estadificación, ambos con un intervalo entre el estudio de estadificación y el estudio de planificación (tiempo medido en días) mayor a 69. El tiempo transcurrido entre los dos estudios (PET-TAC de estadificación y PET-TAC de planificación) fue una media de 111 días (rango 22-238).

6.5- Modificación de parámetros de planificación

De los 52 pacientes incluidos en nuestro estudio en los cuales estaba previsto tratamiento mediante radioterapia radical, en 49 casos se realizó radioterapia. Valorando los casos en que se realizó RT según datos de la encuesta realizada al oncólogo radioterapeuta, en un 53% (n=26) se generaron cambios en el PTV, de los cuales en la mitad aumentó y en la otra disminuyó.

En cuanto a las dosis de RT en un 20 % de los pacientes generó un aumento de la dosis, en el 80 % no cambió.

6.6- Cambios en el GTV–T medidos sobre el componente PET y TAC de la PET-TAC FDG de planificación

Los resultados obtenidos (Figura 15) muestran claramente que se trata de dos variables que no mantienen una distribución normal. Gráficamente (Figura 16), se puede observar la existencia de una estrecha relación entre ambas variables. Esta observación es ratificada tras el análisis de correlaciones, a través del coeficiente de correlación de Spearman que muestra una alta correlación y

por lo tanto, una asociación entre ambas variables. El valor obtenido, Rho de Spearman (ρ) fue de 0,961.

Análisis descriptivo GTV-T ^{PET} y GTV-T ^{TAC}				
			Estadístico	Error estándar
Volumen PET	Media		55,38	11,276
	95% de intervalo de	Límite inferior	32,71	
	confianza para la media	Límite superior	78,05	
	Mediana		30,00	
	Varianza		6230,502	
	Desviación estándar		78,934	
	Mínimo		0	
	Máximo		400	
Volumen TAC	Media		81,85	17,094
	95% de intervalo de	Límite inferior	47,48	
	confianza para la media	Límite superior	116,22	
	Mediana		30,00	
	Varianza		14317,584	
	Desviación estándar		119,656	
	Mínimo		0	
	Máximo		570	
Rango			570	

Tabla 11- Datos del análisis descriptivo de volumen PET (GTV PET) y volumen TAC (GTVTAC).

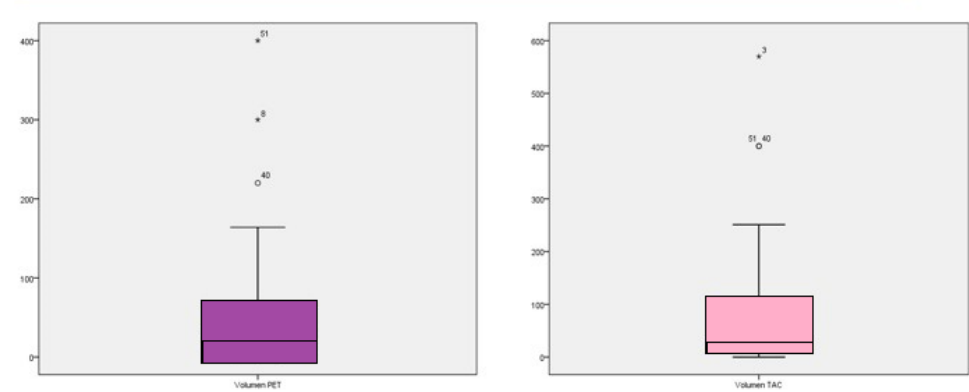


Figura 15- Diagrama de cajas que valora la distribución de los datos en torno a la mediana del volumen PET(izquierda) y volumen TAC (derecha) en la que se puede comprobar la existencia de una serie de valores atípicos, lo que apoya la no normalidad de la variable.

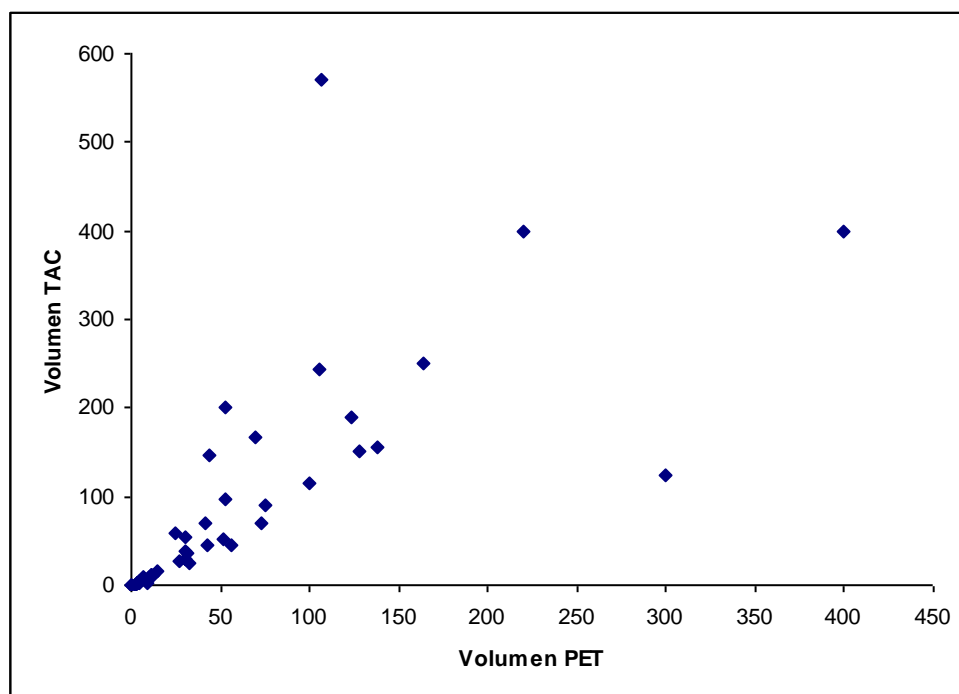


Figura 16- Gráfico de dispersión de las variables Volumen PET y Volumen TAC para valorar su asociación.

Los resultados descriptivos de las variables de Volumen TAC y Volumen PET (Tabla 11), muestran cómo el Volumen TAC registra para los mismos volúmenes valores globales superiores que el Volumen PET. Concretamente el Volumen TAC supone un incremento de un 47,8% del Volumen PET (resultado de comparar las medias de ambas variables: media PET = 55,38 y media TAC = 81,85).

De forma descriptiva, ahondamos en una comparación entre ambas variables a través de una nueva variable, para valorar las diferencias entre ellas: “dif_VTAC_VPET” (diferencia TAC-PET)

Esta nueva variable muestra un promedio de $26,4 \pm 81,89$ (que viene a ser la media y la desviación estándar). Comparando observamos en los 49 pacientes en que se realizó radioterapia, que en 23 casos (47%) el volumen TAC es mayor que el volumen PET, en 7 casos (el 14% del total) es justamente al contrario (el volumen PET es mayor que Volumen TAC) y en los 18 casos restantes (39%) los valores son idénticos (Figura 17).

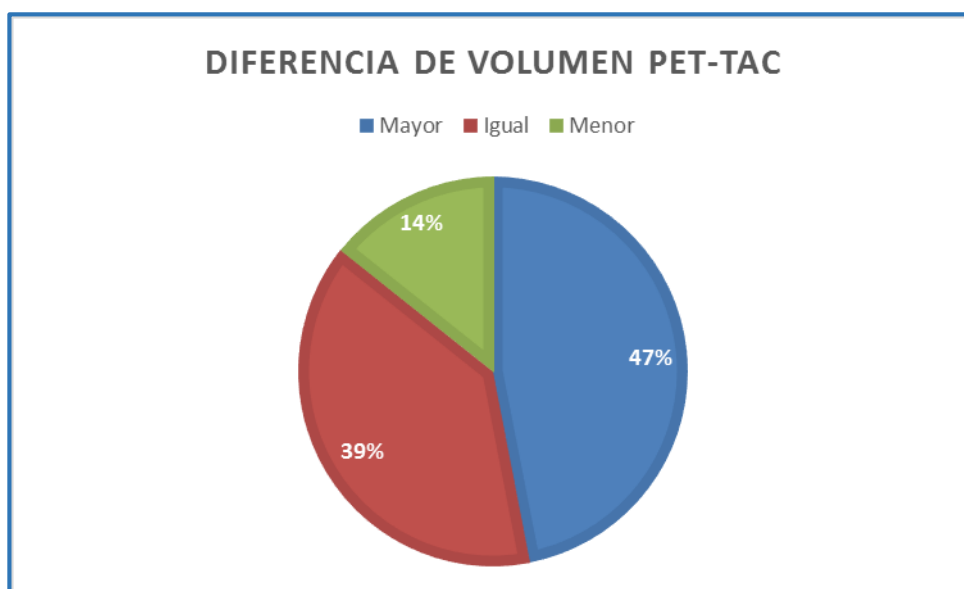


Figura 17- Gráfico que muestra la relación entre el volumen PET y volumen TAC a través de la variable “diferencia de volumen”.

En general, resulta evidente que el volumen TAC registra valores superiores al volumen PET en el 47% de los pacientes. El resto registran valores idénticos, o muy parecidos (es decir que cuando el volumen PET es mayor que el volumen TAC los valores son prácticamente iguales). Sin embargo, solamente en un caso se produce un resultado completamente diferente, concretamente en el registro 8 (PET = 300 y TAC = 125). Se trata de un paciente con una masa localizada en hilio

izquierdo con importante invasión del mediastino (GTV-T), difícil de delimitar en el estudio TAC, lo que generó un GTV-PET un 58% mayor que el delimitado sólo en el componente TAC.

Tras los análisis previos, ya sabemos que el volumen TAC es mayor que Volumen PET, por lo que realizamos el Test Wilcoxon de una cola, considerando como hipótesis nula H_0 (igualdad) y como hipótesis alternativa H_1 (volumen TAC > volumen PET).

Los resultados obtenidos aportan un valor de 385,5 con un p-valor de 0,000852.

Es decir, podemos decir que el Volumen TAC es significativamente mayor que el Volumen PET con un p-valor < 0,05 (p-value = 0,000852), con las siguientes medias de ambas variables: PET = 55,38 y TAC = 81,85

Al relacionar la variable "Dif volumen TAC/PET", que es la diferencia entre el volumen TAC y volumen PET-TAC con la variable presencia/ausencia de atelectasia se puede observar la existencia de valores muy diferentes para los casos con ausencia o presencia de atelectasia. De este modo, la media de presencia de atelectasia toma valores de $146,4 \pm 49,07$, y de ausencia de atelectasia valores de $3,05 \pm 5,49$.

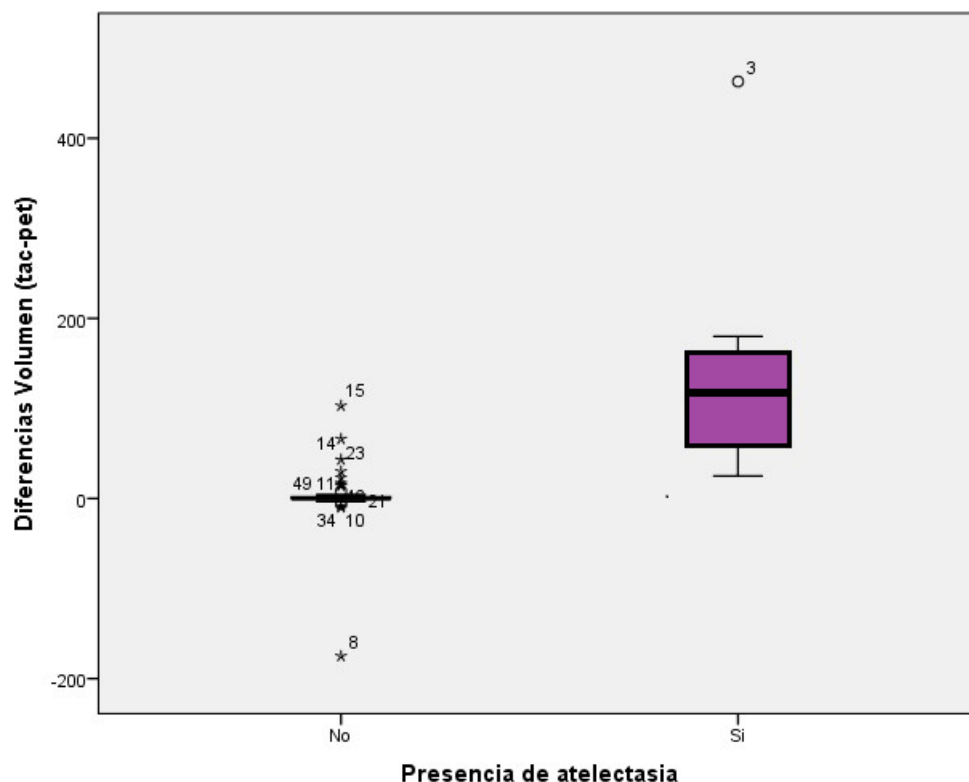


Figura 18- Diagrama de cajas de la variable Difvolumen PET/TAC en función de la presencia o ausencia de atelectasia.

Más allá de las diferencias observadas en el gráfico de dispersión (Figura 19), para comprobar la existencia de diferencias significativas, se utilizaron pruebas no paramétricas, ya que resulta obvio que no mantienen una normalidad (visible en el diagrama de cajas Figura 18). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes, y se obtuvo que la presencia o ausencia de atelectasia presenta diferencias significativas respecto a los volúmenes PET y TAC, con un p-valor < 0.001 . Para comprobar la afirmación se utilizó la prueba de la mediana para muestras independientes llegando a la misma conclusión, aunque el p-valor es ligeramente mayor, concretamente < 0.01 (p-value = 0,004).

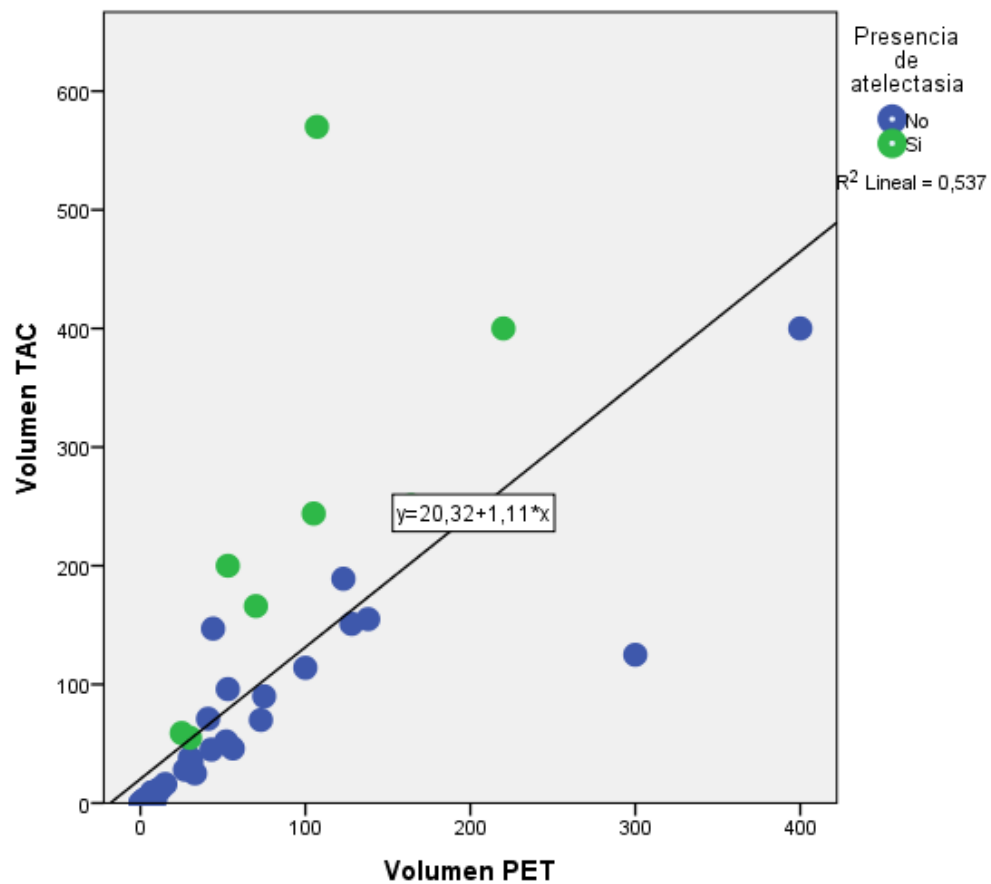


Figura 19- Dispersión del Volumen PET y Volumen TAC en función de la presencia o ausencia de atelectasia. Se puede apreciar que existe una tendencia a volúmenes mayores de TAC respecto a PET, en los casos que se registra presencia de atelectasia (mostrados en color verde). La línea que divide la gráfica es simplemente orientativa, y está referida a la línea de ajuste total considerando un modelo lineal.

Por tanto, la presencia de atelectasia se relaciona de forma significativa con un valor superior del Volumen TAC respecto al Volumen PET, como se observa en el ejemplo (Figura 20). La existencia de un número limitado de casos ($n=8$), haría aconsejable un estudio con un mayor número de pacientes.

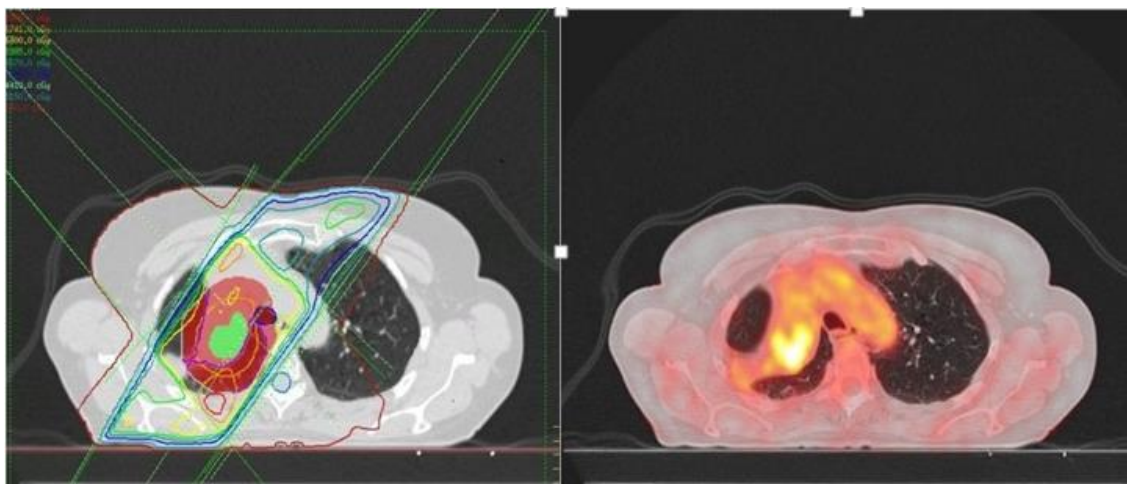


Figura 20- PET-TAC de planificación de radioterapia (derecha) en eje axial y estudio de planificación con delimitación de volúmenes (izquierda). Paciente de 67 años con diagnóstico de CPCNP estadio IIIA. Obsérvese la presencia de atelectasia y la importancia del componente PET para la delimitación más exacta del volumen tumoral.

Al valorar la relación entre la diferencia de volumen en componente PET y TAC respectivamente con la presencia/ausencia de neumonitis, se puede observar en la Figura 21, que los casos con presencia de neumonitis se corresponden con valores de volumen TAC superiores a los volumen en PET, y con medias muy superiores (valor de media=18,8 (ausencia de neumonitis) versus media=143 (presencia de neumonitis)).

Sin embargo existen 3 casos con presencia de neumonitis, cuestión que restringe la fiabilidad de los resultados. Además mediante el uso de pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney) se observan diferencias significativas

con un p-valor de 0,001. En cambio, la prueba de la mediana indica no significación (p-valor 0,192). Por ello, resulta conveniente indicar que la presencia de neumonitis parece mostrar una tendencia positiva a incrementar la medida del Volumen TAC respecto al Volumen PET, pero la falta de un mayor número de muestras con presencia de neumonitis no permite sacar conclusiones estadísticamente significativas. Como mencionábamos sería recomendable hacer un estudio con un número mayor de casos.

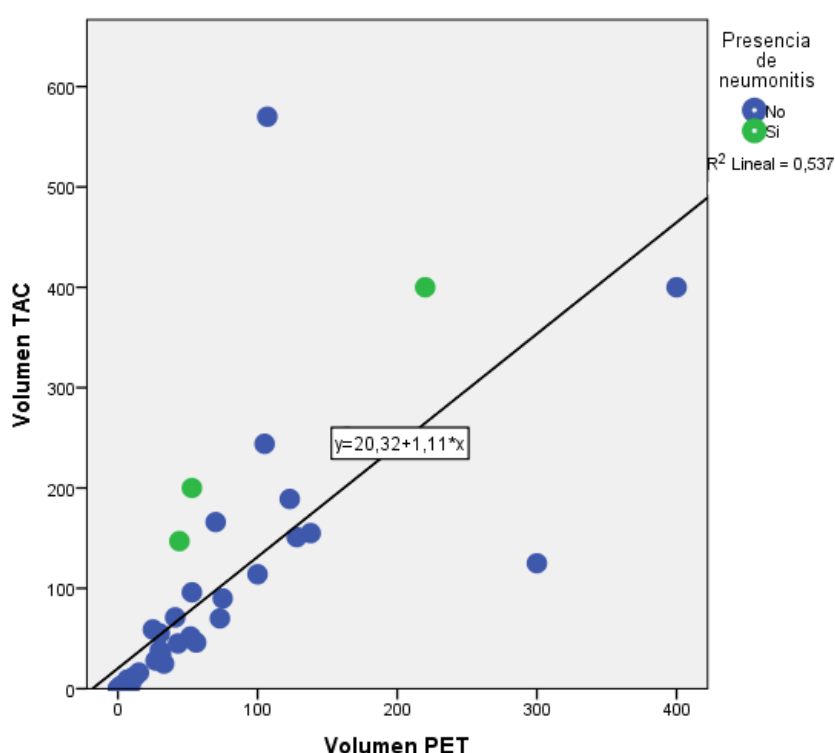


Figura 21- Gráfico de dispersión del Volumen PET y del Volumen TAC en función de la presencia (verde) o ausencia (azul) de neumonitis.

En cuanto al cambio en el volumen en relación a la invasión del mediastino, aunque existen ligeras diferencias de valores de la diferencia del Volumen PET y TAC (valor media 31,07= no invasión ; valor media = -1,29 invasión), las pruebas no paramétricas ejecutadas muestran la ausencia de significación ($p > 0,05$). Esas pequeñas diferencias de valores medios, están claramente influenciados por el

registro ya mencionado. La eliminación de este registro extremo, muestra con más claridad la no existencia de relación estadísticamente significativa entre ambas variables, siendo deseable también para su confirmación la realización de un estudio con mayor número de pacientes en particular con presencia de invasión del mediastino.

6.7- Cambio en el número de estaciones ganglionares valoradas por PET-TAC y componente TAC

Observamos que el número de estaciones ganglionares para los mismos pacientes, registra valores más altos en PET que en TAC (Tabla 12). Globalmente, tomando como referencia las medias, el número de estaciones es un 40,1% mayor en PET (estimación tomando el 1,37 de media en TAC y el 1,92 de la media en PET).

Por su parte, en la Tabla 13 se aprecia que cuando el número de estaciones registra un valor de 0 y de 1, con ambos métodos se mantienen esos valores. Las diferencias se observan a partir de 2 estaciones. Tomando como referencia los casos superiores a 2 estaciones (n=23), observamos que solamente en 10 casos ambos métodos permiten obtener un mismo resultado (43% de los pacientes). Esto quiere decir que en más de la mitad de los casos con más de una estación ganglionar (un 57%) presenta cambios, y siempre se corresponden con un número inferior en TAC respecto a PET, como se observa en el gráfico de dispersión (Figura 22).

Cambio en el número de estaciones ganglionares		Número de estaciones ganglionares en PET	Número de estaciones ganglionares en TAC
N	Válido	49	49
	Perdidos	3	3
Media		1,92	1,37
Mediana		1,00	1,00
Desviación estándar		2,225	1,704
Mínimo		0	0
Máximo		9	6

Tabla 12- Datos descriptivos del número de estaciones ganglionares visualizadas en las imágenes PET y TAC.

Número de estaciones ganglionares en PET*Número de estaciones ganglionares en TAC									
tabulación cruzada									
		Número de estaciones ganglionares en TAC							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
Número de estaciones ganglionares en PET	0	17	0	0	0	0	0	0	17
	1	0	9	0	0	0	0	0	9
	2	3	1	5	0	0	0	0	9
	3	0	3	0	3	0	0	0	6
	4	0	0	2	0	0	0	0	2
	6	0	0	0	0	1	0	2	3
	7	0	0	0	0	0	2	0	2
	9	0	0	0	0	0	1	0	1
Total		20	13	7	3	1	3	2	49

Tabla 13. Tabulación cruzada: Número de estaciones ganglionares en PET vs Número de estaciones ganglionares en TAC.

Se realiza el análisis de correlaciones, utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. Los resultados obtenidos muestran una alta correlación y por lo tanto, una asociación significativa entre ambas variables con un valor obtenido, Rho de Spearman (ρ) de 0,876.

Para comprobar la relación entre ambas variables, se realiza adicionalmente la modelización, modelo lineal generalizado (GLM) con distribución de Poisson, observando que el número de estaciones ganglionares en PET es significativamente mayor que el número de estaciones ganglionares en TAC para un p-valor $< 0,05$ (un p-valor de 0,0342).

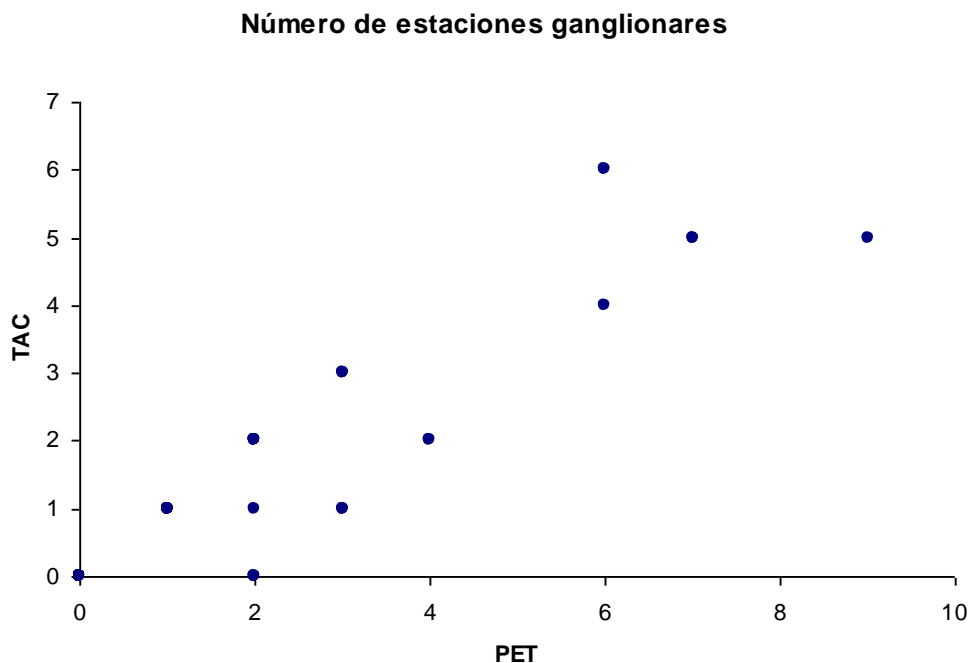


Figura 22- Gráfico de dispersión de estaciones ganglionares (PET y TAC). Se puede observar la existencia de una estrecha relación entre ambas variables y la tendencia a valores mayores en PET que en TAC.

6.8- Impacto sobre la actitud diagnóstico- terapéutica

Se obtuvo información sobre el impacto de la PET-TAC F18-FDG de planificación de radioterapia sobre la actitud diagnóstico-terapéutica en los 52 pacientes objeto de éste estudio (Tabla 14 y Figura 23) a través de la encuesta realizada a los oncólogos radioterapeutas (Anexo I).

Se consideró que los resultados de la PET-TAC tuvieron un alto impacto en 9 casos (17,3% del total). En 5 de ellos se debió a la presencia de metástasis no conocidas que contraindican la radioterapia radical, que en 2 casos se confirmaron mediante anatomía patológica, en 1 se confirmó mediante seguimiento y en 2 no se confirmaron. En los 4 pacientes restantes el impacto fue alto debido a cambios en la modalidad de tratamiento que pasaron de QT-RT concomitante a QT-RT secuencial debido a un V20 elevado. En 8 de los casos de esta categoría se observaron cambios en la estadificación TNM.

La PET-TAC F18-FDG tuvo un impacto moderado en 25 casos (48,1% del total) por modificaciones en los parámetros de planificación como el PTV y la dosis de radioterapia (valorados en éste punto según la opinión del oncólogo radioterapeuta como se ha explicado en el apartado Material y método).

En 16 pacientes (30,8%) el impacto bajo, es decir que la información aportada por la PET-TAC era conocida por el clínico y no generó cambios en el diagnóstico ni en el tratamiento.

Finalmente se catalogó la PET-TAC dentro de la categoría no impacto en 2 pacientes (3,8%), que detectó metástasis no visualizadas por otros métodos ni en el componente TAC de la PET-TAC, por lo que no fue tenido en cuenta a pesar del gran cambio en el manejo que pudiera generar. En la evolución las metástasis, situadas en adenopatías laterocervicales y de localización ósea, respectivamente, se confirmaron mediante anatomía patológica y/o seguimiento.

Impacto PET-TAC planificación de radioterapia		
	Frecuencia	Porcentaje
No Impacto	2	3,8
Bajo	16	30,8
Moderado	25	48,1
Alto	9	17,3
Total	52	100,0

Tabla 14- Frecuencia y porcentaje del impacto de la PET-TAC de planificación según la clasificación de Hicks *et al.*

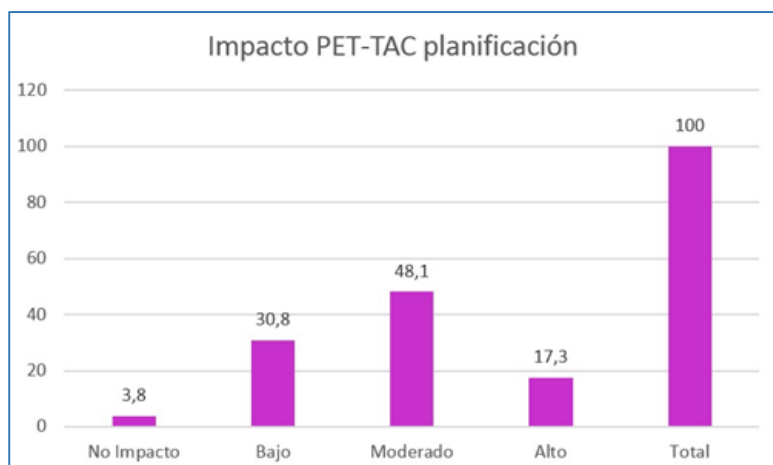


Figura 23- Gráfico de barras en el que se observa la distribución (en porcentaje) del impacto de la PET-TAC de planificación según la clasificación de Hicks *et al.*

En las Tabla 15 y Figura 24 se observa la distribución del impacto de la PET-TAC de planificación de radioterapia en la actitud diagnóstico-terapéutica y su distribución por estadio clínico.

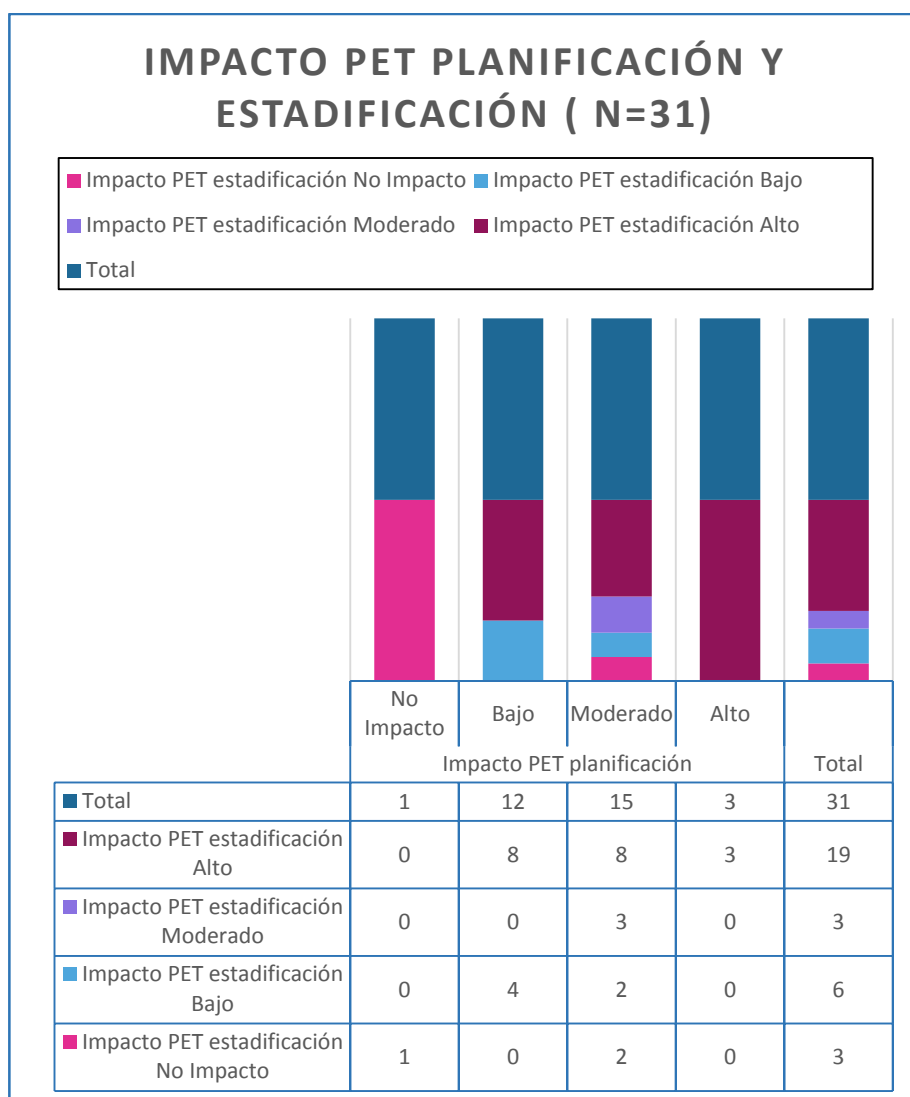


Tabla 15- Distribución por estadio clínico (7ª edición TNM) del Impacto de la PET-TAC de estadificación y de la PET-TAC de planificación de radioterapia en aquellos pacientes con ambas exploraciones (n=31).

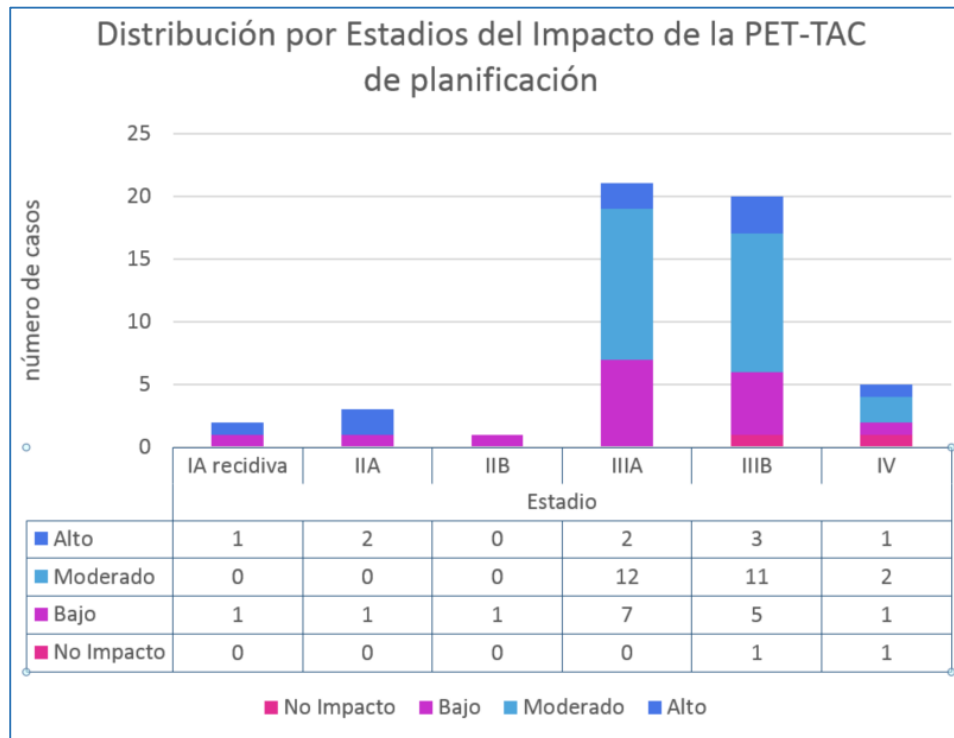


Figura 24- Distribución por Estadio (7ª edición TNM) del impacto de la PET-TAC de planificación de radioterapia.

6.9- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA- RESULTADOS CLÍNICOS

Del total de pacientes (n=52) en el momento de cierre del estudio, 34 pacientes (65%) presentaban progresión de enfermedad, 30 casos habían fallecido (58%) y 18 pacientes permanecieron libre de enfermedad (35%). La mediana de seguimiento fue de 29,9 meses (897 días), con un rango de seguimiento de 3,5-105 meses; 70,7-2.121 días).

En los pacientes que recibieron quimio- radioterapia (QT-RT) con intención radical el valor de la Mediana de SG fue de 790 días (120-2.065) es decir 26,3 meses. y la Mediana de SLP fue de 446,50 días (33-1.554), es decir 14,8 meses.

Al realizar la valoración por estadio clínico, la mediana de SG para los pacientes de estadio IIIA de 1.188 días (CI 95%, 677-1.699) y de 662 días (CI 95%, 403-921) para el estadio IIIB. O lo que es lo mismo, la mediana de SG para estadio IIIA de 39,6 meses (CI 95%, 22,6-56,6) y de 22,1 meses (CI 95%, 13,4-30,7). A pesar de las diferencias observadas, no fueron estadísticamente significativas: Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) y Tarone-Ware. ($p>0,05$).

Dado que los valores son $> 0,05$ se acepta la hipótesis nula, lo que implica que las distribuciones de los tiempos de supervivencia SG para los estadios IIIA y IIIB no pueden ser consideradas significativamente diferentes. Aunque observando las curvas de Kaplan-Meier sí que se observan distintas tendencias, con una supervivencia mayor para los IIIA en buena parte del seguimiento (Figura 25 y Figura 26).

El valor de la mediana SLP para el estadio IIIA fue 769 días (0-1453) y para el estadio IIIB de 293 (rango 146-440). Aunque se observan importantes

diferencias, sólo pueden ser consideradas éstas como significativas entre ambos grupos según los resultados obtenidos para Log Rank ($p < 0,05$), pero no para los otras dos pruebas (Breslow) y Tarone-Ware ($p > 0,05$).

Tal como se puede apreciar en el gráfico de funciones de supervivencia, estas variaciones en los resultados de las pruebas practicadas, pueden ser consecuencia de los irregulares resultados que se producen dentro del primer año de seguimiento. A partir de ese momento, y a medida que avanza este seguimiento, se observan destacadas diferencias en la supervivencia de los pacientes de ambos grupos considerados.

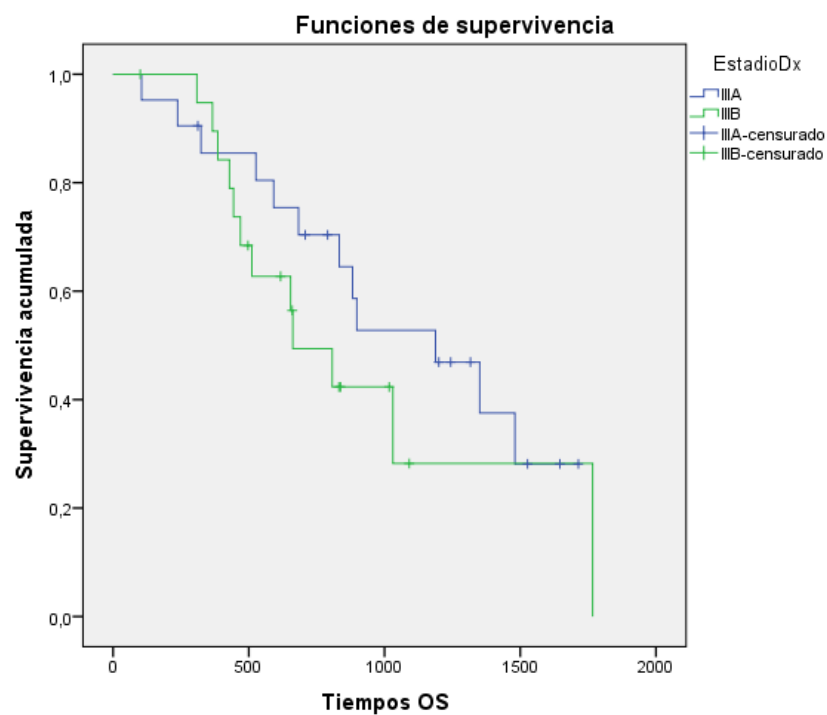


Figura 25. Supervivencia global Estadio IIIA Y IIIB (tiempo medido en días).

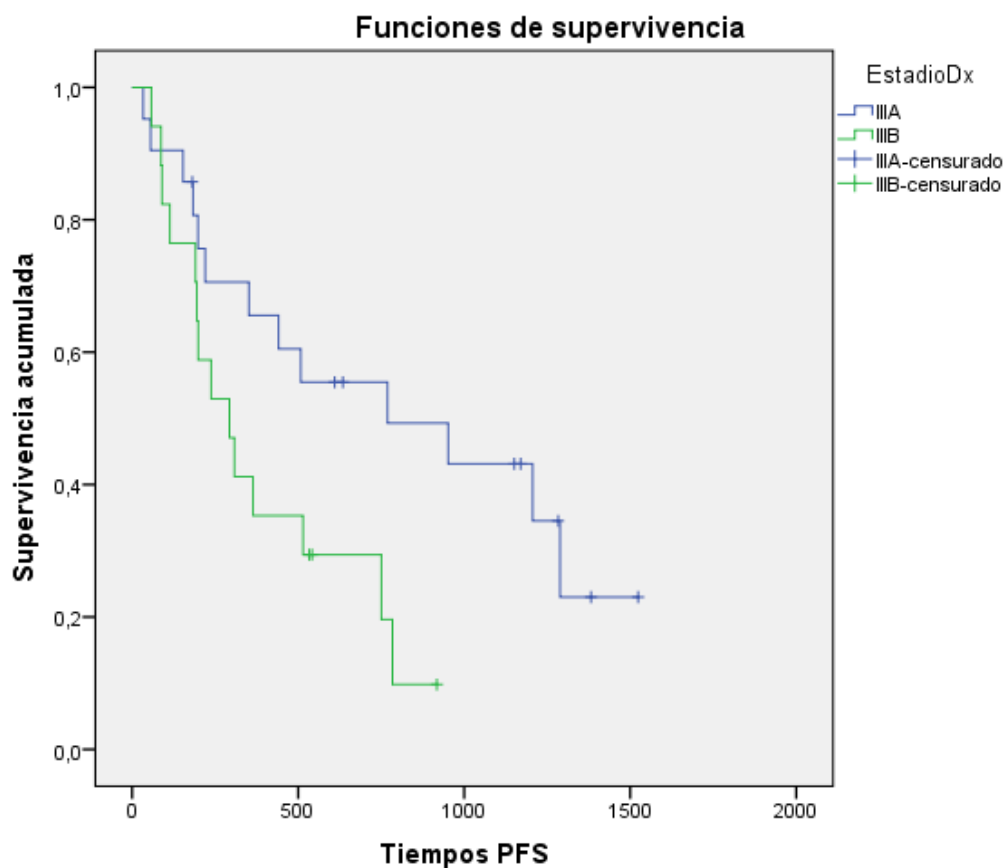


Figura 26. Supervivencia libre de enfermedad Estadio IIIA Y IIIB (Tiempo medido en días).

Se valoró si existe asociación entre los parámetros de supervivencia (SG y SLP) y los parámetros de actividad tumoral morfológicos y metabólicos tales como: SUVmax de la lesión (punto de corte SUVmax 5,0 y la mediana de los valores SUVmax), diámetro máximo, GTV tumoral medido en TAC, GTV tumoral medido en PET y el producto GTV-PET x SUVmax como equivalente de la tasa de glucólisis (ver metodología utilizada en el apartado material y método de análisis estadístico).

No se observaron en nuestra población de estudio diferencias estadísticamente significativas (para un nivel de significación $\alpha = 0.05$) entre los diversos

parámetros mencionados y los valores de supervivencia global y libre de progresión.

Respecto al diámetro máximo como variable explicativa es significativa en la evolución de la supervivencia (Sig. 0,021)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La introducción de la PET-TAC FDG en la estadificación de los pacientes con CPCNP ha mejorado la detección de metástasis a distancia, lo que lleva a una migración en la estadificación y resulta en un aumento de un 8,4% de enfermedad en estadio clínico IV (90). La PET- TAC es sensible para la detección de metástasis en las glándulas suprarrenales y óseas. Sin embargo, para la detección de metástasis cerebral, tiene un valor limitado, ya que la elevada captación fisiológica de FDG en la corteza cerebral puede enmascarar captaciones patológicas (58).

Es conocido el valor de la PET-FDG en el CPNM en la evaluación de la extensión de la enfermedad. FDG PET-TAC identifica pacientes con diseminación tumoral no detectados por métodos estándar en ~ 20% de los casos (93,144,145).

En nuestro estudio, la información metabólica suministrada por la PET-TAC de planificación contraindicó la realización de radioterapia radical en el 13,5 % de los pacientes por la presencia de metástasis a distancia (Figura 11).

Similares resultados obtuvieron Mac Manus *et al* (145) en un estudio prospectivo de 76 pacientes que detecta enfermedad avanzada en un 15,7%.

Asimismo, en el trabajo de Kolodziejczyk *et al* (146) en 25 de 100 pacientes (25%), la PET contraindica la radioterapia radical, en 19 de ellos por metástasis a distancia (19,0 % de detección de metástasis).

Zheng *et al* (134) descubre metástasis a distancia basados en la PET-FDG en 3/26 pacientes (13%) en quienes cambia la intención del tratamiento a radioterapia paliativa.

Por su parte Bradley *et al* (147) encuentra metástasis en el 7% de los pacientes, que pasan también a un tratamiento paliativo.

La PET-TAC genera cambios en la intención del tratamiento debido a cambios en la estadificación en comparación con la planificación mediante imagen convencional (TAC), mejorando la selección de los pacientes a ser tratados con intención curativa, disminuyendo la exposición a radiación y costos innecesarios (124) y varios son los trabajos que lo corroboran.

En nuestra serie, de los pacientes en que se realizó radioterapia (n=49), en un 7,7% la PET-TAC de planificación cambió la intención del tratamiento de curativo a paliativo, valor algo menor a los encontrados por otros autores, tal vez en relación con el método de estadificación utilizado como se discutirá más adelante.

Mac Manus *et al* (145), encuentra que un 66 % de sus pacientes recibió quimio radioterapia radical 60 Gy y un 34 % recibió paliativa. Esta última porque se detectó enfermedad avanzada en un 15,7% y en el resto (18,3%), por presencia de enfermedad loco regional extendida.

Abramyuk *et al* (124) en un estudio con 104 pacientes que comparan la intención de la radioterapia, con y sin los datos de la PET-TAC, obtienen que en 26/104 pacientes (25 % del total) la intención del tratamiento pasa de curativo a paliativo; mientras que en 9 /104 pacientes, pasa de intención paliativa a curativa.

Pommier *et al* (148) en una serie de 134 pacientes en un 11% (n=15) se contraindica la radioterapia con intención curativa (en 8 de ellos por un elevado CTV y aumento del V20, en 6 por presencia de metástasis a distancia, en 1 porque

se decidió cirugía como mejor tratamiento). En el 89% se confirmó la radioterapia con intención curativa.

Everitt *et al* (149) observan cambios de tratamiento curativo a paliativo en el 29 % de los casos.

Nuestro trabajo muestra como la PET-TAC F18-FDG de planificación de radioterapia puede ser una valiosa herramienta para detectar progresión de la enfermedad respecto al estudio de estadificación. Sin embargo, las diferencias en los cambios de estadificación pueden deberse en parte al método de estadificación utilizado y al tiempo transcurrido entre el estudio de estadificación y la PET-TAC de planificación.

En la Tabla 10 se detallan los cambios en la estadificación que genera la información suministrada por la PET-TAC de planificación en nuestra serie de casos. Del 23% del total (n= 12) dos de ellos pasaron a un estadio menor, mientras que 10 pacientes pasaron a un estadio mayor. Un punto importante es cómo se estadificaron y el tiempo transcurrido entre el estudio de estadificación y el de planificación.

Así por ejemplo, en un estudio retrospectivo que incluye 104 pacientes y compara la estadificación con una TAC realizada 19 días (rango 12-26) previo a la PET-TAC de planificación, se observaron cambios en la estadificación TNM en el 48 % de los pacientes (con una tendencia a la supraestadificación $p < 0,001$ de *Bowker symmetry Test*) (124).

Por otra parte, Lin *et al* (130) compara cambios en la estadificación entre la PET-TAC de estadificación y la PET-TAC de planificación en 26 pacientes y

encuentra que la PET de planificación aumenta la estadificación (*“upstaging”*) en un 35% de los pacientes.

Similares resultados fueron reportados por Bradley *et al* (147), con cambios en el TNM en 8/26 casos (31% del total) comparando la PET de planificación con la TAC de estadificación. En 2 de ellos la detección de metástasis generó un cambio en el tratamiento realizando radioterapia con intención paliativa.

Un estudio de una serie prospectiva de 82 pacientes (61 % en Estadio III, el 21% en estadio I y 18% en estadio II) valora el crecimiento y progresión del cáncer de pulmón de células no pequeñas no tratado. Comparando la PET-TAC del diagnóstico y la PET-TAC de planificación de radioterapia antes del inicio de QT-RT radical, detectó progresión de la enfermedad “interPET” en el 39% de los pacientes, con una probabilidad de supraestadificar a 24 días (tiempo medio interPET) de un 32% (95% intervalo de confianza [IC] del 18% -49%) (149).

En el presente trabajo el 60% de los pacientes fueron estadificados con una exploración PET-TAC. Si valoramos éstos pacientes (n=31), tan solo en 2 casos se observaron cambios en la estadificación, ambos con intervalo entre el estudio de estadificación y el estudio de planificación (medido en días) mayor a 69. Obsérvese en la Tabla 10 qué el tiempo transcurrido entre los dos estudios (media de 111 días -rango 22-238-).

En el estudio de Lin *et al* (130) se estudia el intervalo entre la PET de estadificación y la PET del inicio de la planificación de RT y la progresión tumoral. Dicho estudio sugiere un intervalo de 4 semanas como predictor potencialmente importante para la detección de progresión de la enfermedad metabólica en la en el estudio PET de planificación.

También es importante el estadio TNM inicial de los pacientes, Everitt *et al* (149), en su serie detecta una rápida progresión tumoral en su mayor parte en los pacientes estadio clínico III, destacando la necesidad de un rápido diagnóstico, estadificación e inicio del tratamiento en los pacientes que son candidatos para la terapia potencialmente curativa.

La progresión de la enfermedad a la espera del inicio de la radioterapia radical en el CPCNP se asocia a mayores volúmenes de tratamiento y peor supervivencia (150).

De ahí la importancia de utilizar una PET-TAC para la planificación de radioterapia reciente e idealmente una PET-TAC con protocolo de planificación de radioterapia, no siendo muchos los trabajos que utilizan la PET en tales condiciones (107,151). Además la adquisición de la PET-TAC con el propósito de radioterapia en aquellos pacientes que tienen PET-TAC de estadificación ha mostrado tener un mayor impacto en reducir la variabilidad interobservador (132).

De acuerdo con lo dicho, el informe del grupo de expertos de la IAEA (*International Atomic Energy Agency*) publicado recientemente recomienda que las imágenes PET utilizadas para la planificación de radioterapia deben ser "contemporáneas o muy recientes", especialmente en tumores malignos rápidamente progresivos como el CPCNP (71,123). Si bien el informe de la IAEA 2007 no especifica un intervalo exacto o qué subgrupo de pacientes se pueden beneficiar de la planificación con PET, la nueva publicación IAEA 2014 habla de un intervalo de 4 semanas como el tiempo máximo entre la PET-TAC de planificación

y el inicio de la radioterapia. Nuestro estudio se ajusta a ésta recomendación con una mediana de 2 semanas (rango 1-4 semanas).

Al valorar si la PET-TAC ^{18}F -FDG modificó los parámetros en el volumen de planificación de radioterapia, observamos que de los 49 pacientes en que se realizó radioterapia en un 53% (n=26) se generaron cambios en el PTV, de los cuales en la mitad aumento y en la otra disminuyó. En cuanto a las dosis de RT en un 20 % de los pacientes generó un aumento de la dosis. Los datos del cambio del PTV surgen de las preguntas realizadas al oncólogo radioterapeuta (ver anexo), dado que se trata de un estudio retrospectivo, siendo ello una de nuestras limitaciones. Es por esto que medimos el GTV en los componentes PET y TAC de nuestro PET-TAC realizado según protocolo de planificación y es sobre ello que se discutirá.

Mencionar que son muchos los trabajos que encuentran variaciones significativas en los volúmenes de planificación (cambios en más de un 25%) y de las dosis de prescriptas. Pommier *et al* (148) describen que de los pacientes en que se realizó radioterapia con intención radical en el 24,6% (n= 33) los datos de la PET previa a la radioterapia modificaron el CTV de planificación inicial (en el 7% de los casos disminuye más de un 25% y en el 12% aumenta-en más de un 25%-). Asimismo, presenta cambios de la dosis prescripta en el 9,7% de los pacientes.

Al valorar nuestros resultados en relación al GTV tumoral (GTV-T), resulta evidente que el volumen medido en el componente TAC registra valores superiores al volumen medido en la PET (en el 47% de los casos). Es decir, que podemos concluir que el volumen TAC es significativamente mayor que el volumen PET con

un p-valor $< 0,05$ (p-value = 0,000852), con las siguientes medias de ambas variables: PET = 55,38 cm³ y TAC = 81,85 cm³.

Kolodziejczyk *et al* (146) que valora el GTV total (incluido ganglios), con y sin información de la PET, observaron modificaciones del GTV después de la PET en 28 pacientes tratados con radioterapia radical (37%). En 10 casos, el GTV se redujo en un promedio de un 31% (rango: 2%–52%) del volumen inicial. En 18 pacientes, los nuevos GTVs se incrementaron un promedio de un 23% (rango: 3%–364%).

En concordancia con nuestros resultados encontramos en el estudio Fase II de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), valores de media del GTV mayores para el componente TAC que el componente GTV que incluye la PET con valores media de GTV PET-TAC de 86,2 cm³ vs. 98,7 cm³ para TAC sola (p $< 0,0001$) (Wilcoxon matched-pairs signed –rank test) (152).

La presencia de atelectasia en nuestros pacientes se relaciona de forma significativa con un valor superior del volumen TAC respecto al volumen PET (Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes con un p-valor $< 0,001$).

Son varios los estudios que también demuestran que el volumen de planificación de radioterapia en tumores torácicos mediante PET-TAC puede verse modificado, especialmente en pacientes con atelectasias (147,153-155).

La primera en describirlo fue Nestle *et al* (153) en 1999. Así lo observaron también Yin *et al* (133) en un estudio prospectivo en el que incluyeron 30 pacientes con CPCNP y atelectasia confirmada mediante estudios de imagen, encontraron

que existe cierto grado de cambio entre el GTV-TAC y GTV-PET-TAC en todos los pacientes, excediendo un 25% el GTV-TAC sobre el GTV-PET-TAC en un 40% de los pacientes. En el 73% de los pacientes (n=22) el GTV-PET-TAC disminuyó en mayor o menor grado en comparación con el GTVTAC. Los valores de mediana GTV-PET-TAC y la mediana GTV-TAC fueron 111,4 cm³ (rango, 37,8 cm³-188,7 cm³) y 155,1 cm³ (rango, 76,2 cm³-301 cm³), respectivamente, y el GTV delimitado en la PET-TAC fue 43,7cm³ (28,2 %) menor que el GTV delimitado sólo en el componente TAC. Esto se explica porque la PET -TAC permitió distinguir tejido tumoral de tejido pulmonar colapsado basado en el diferente comportamiento metabólico (incrementado en el tejido tumoral) y la consiguiente reducción del volumen diana. En contraste, fue difícil distinguir los límites entre tejido pulmonar colapsado o incompletamente expandido y el tejido tumoral por la TAC convencional, dando lugar a excesiva delimitación del volumen blanco.

En nuestro trabajo la presencia de neumonitis parece mostrar una tendencia positiva a incrementar la medida del volumen TAC respecto al Volumen PET, pero la falta de un mayor número de casos con presencia de neumonitis no permite sacar conclusiones estadísticamente significativas. Sería recomendable hacer un estudio con un número mayor de pacientes con éstas características.

En los casos en que no hay suficiente contraste entre el tumor y los tejidos no tumorales, por ejemplo donde hay atelectasia o neumonitis post-obstructiva, la información de la PET se utiliza para discriminar tejido tumoral y no tumoral y definir el GTV en función de la captación de FDG. Además, la delimitación del volumen diana mediante la PET-TAC genera volúmenes más pequeños que los

volúmenes no PET, reduciendo de ese modo la dosis a las estructuras normales (123).

Encontramos ligeras diferencias en los valores PET y TAC respecto a la presencia o ausencia de invasión del mediastino, aunque éstas no fueron estadísticamente significativas, siendo recomendable también un estudio con más casos.

El trabajo de Morarji *et al* (151) que valora la variación del GTV delineado en base a la TAC, PET de estadificación y PET de planificación, encuentra que en la interfaz tumor/mediastino la variación se ve significativamente reducida con la incorporación de la fusión PET-TAC (con valores de 3,3; 1,4 y 1,5 respectivamente con una $p=0,034$). Sin embargo, las diferencias en la interfaz pulmón/tumor no fueron estadísticamente significativas ($p=0,328$ IC 95%) con valores de 3,3; 2,6; y 1,9 respectivamente. La PET contribuye a una delimitación más exacta del GTV, lo que mejora el control local. Existe una relación entre la falta de control local y la posterior existencia de metástasis (156).

Se observa que alrededor del 40% de los ganglios mediastínicos sugestivos de malignidad según la TAC son benignos, y el 20% de los aparentemente benignos finalmente no lo son. El 5%–15% de los pacientes estadio clínico IA mostrarán afectación ganglionar en el examen quirúrgico-patológico (32).

Estas limitaciones en el rendimiento diagnóstico de la TAC obligan a confirmar los hallazgos mediante otras pruebas que aporten mayor sensibilidad en la estadificación del mediastino como lo es la PET. Un metaanálisis que incorpora 833 pacientes muestra valores de sensibilidad y especificidad del 83% y 92% respectivamente para la PET-FDG en la detección de metástasis de adenopatías

mediastínicas comparadas con los valores de sensibilidad y especificidad del 59% y 78%, respectivamente de la TAC (157).

En nuestro estudio se observó que el número de estaciones ganglionares en PET es mayor que el número de estaciones ganglionares en la TAC, estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p-valor de 0,0342).

En el estudio Fase II RTOG (152) se observan diferencias en el número de estaciones ganglionares (2,4 vs 2,1; $p = 0,41$ PET-TAC vs TAC) aunque éstas no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,41$).

Yin *et al* encontró en 11/30 pacientes, el GTV-PET-TAC mayor que el GTV TAC (media de 144,7 y 125,8 respectivamente), estas diferencias se deben a la detección de afectación ganglionar que no fue identificada en la TAC e incrementó en un 15% el volumen diana delineado en el estudio PET-TAC (133).

Bo Han *et al* (103) en un estudio prospectivo con 30 pacientes estadio III con CPCNP en el que realizan un co-registro PET-FDG y TAC de planificación, se observa que el PTV y GTV disminuye con la información suministrada por la PET en el 60 % de los pacientes y aumenta en el 40%, en éstos últimos por la detección de afectación ganglionar no visualizada en la TAC.

Muy interesante es el estudio de van Der Wel *et al* (158), en una valoración de 21 pacientes en el que compara las variaciones del GTV-N así como las estaciones ganglionares en PET y en TAC, encuentra un GTV ganglionar en TAC menor que en PET ($p = 0,011$; $13,7 \pm 3,8 \text{ cm}^3$ vs $9,9 \pm 4,0 \text{ cm}^3$), avalando el aumento de la exactitud diagnóstica por la información suministrada por la PET.

En relación al Impacto sobre actitud diagnóstico terapéutica de la escala descrita por Hicks *et al* (135,136)(Tabla 4) podemos afirmar que un 65,4 % de los pacientes la PET-TAC de planificación de radioterapia presentó impacto elevado-moderado y que en todos los pacientes en que la PET-TAC no presentó impacto (n=2), los hallazgos se confirmaron en la evolución mediante anatomía patológica y/o seguimiento.

Del total de pacientes, en un 59,6% (n=31) la estadificación se realizó mediante PET-TAC. En la Tabla 15 se valora el impacto de la PET-TAC de estadificación en los pacientes que poseen ambas exploraciones (PET-TAC F18-FDG de estadificación y de planificación). Observando las Tablas 15 y 16 destaca que de los pacientes con PET-TAC de planificación categoría “bajo impacto” de la clasificación de Hicks, el 50 % de ellos (n= 8) tienen una PET de estadificación categoría “elevado impacto”. Asimismo en aquellos casos con PET-TAC de planificación de “moderado impacto” (n=25), el 32% tiene una PET-TAC de estadificación de “elevado impacto”.

Estos datos indican que la PET-TAC puede proporcionar datos de relevancia (como los discutidos en los puntos anteriores) en la planificación de radioterapia y debería estar incluida en los protocolos como la técnica de primera elección para la planificación de la radioterapia en el CPCNP. Así lo recomiendan las nuevas guías IAEA (123), aunque no se puede ignorar la no disponibilidad en todos los medios, así como la necesidad de una estrecha colaboración entre medicina nuclear y oncología radioterápica, así como un aumento del tiempo de adquisición que requiere un estudio según el protocolo de radioterapia (159).

Al analizar los parámetros de supervivencia, se valora el nivel 5 de eficacia (Tabla 16. Modelo de eficacia descrito por Fryback y Thornbury (138). Adaptada por Delgado Bolton Tesis doctoral TOD (137) y modificada para PET-TAC en planificación de Radioterapia).

En los pacientes que recibieron QT-RT con intención radical (n=47) nuestros valores de SG – 26,3 meses– y SLP – 14,8 meses – son similares a los observados por otros grupos que también realizaron delimitación de volúmenes de radioterapia mediante PET-TAC (Tabla 19).

Así por ejemplo Carvalho *et al* (127) ha realizado seguimiento de sus pacientes con CPCNP estadio I-III tratados mediante RT-QT radical utilizando la PET-TAC para la delineación de los volúmenes tumorales, presentan medianas SG según método de Kaplan–Meier de 21 meses (95% CI 1,54-2,19).

Fleckenstein *et al* (128) realizaron el seguimiento de 32 pacientes elegibles estadio II y III inoperables con diagnóstico de CPCNP tratados mediante QT-RT radical concomitante seguidos durante una mediana de 27,2 meses (IC 95%, 21,4-33,1). La mediana de SLP fue 11,0 meses (CI 95%; 7,6-14,3 meses) y la mediana de SG fue de 19,3 meses (IC 95%, 12,3-26,4 meses).

Van Baardwijk *et al* (129) en un ensayo de 145 pacientes estadio III tratados mediante QT-RT concomitante realizaron una mediana de seguimiento de 30.9 meses (28,5-33,5 meses). La mediana SG fue 25,0 meses (19,8-30,3). Para los diferentes estadios la mediana de SG fue la siguiente: estadio IIIA 24,2 meses (15,5-32,9) y estadio IIIB 29,1 meses (18,1-40,1), al igual que en nuestros pacientes no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p=0,51). La mediana SLP fue 14,0 meses (9,5-18,5 meses IC95%). El 58,4% de los pacientes

presentaron recurrencia de enfermedad frente a un 65% observado en nuestra población.

Si analizamos el seguimiento de los grupos que realizaron delineación de volúmenes en TAC vemos resultados similares (Tabla 19):

Ulger *et al* (143) en 103 pacientes con CPCNP estadificados mediante PET-TAC tratados mediante QT-RT radical (con delineación de volúmenes en TAC), presenta una mediana de seguimiento de 22,63 meses (6-48,03) y los siguientes valores Kaplan Meier: mediana de SG, SLP y SLE de 23,10 meses (95% IC 18,24-27,96), 12,87 meses (11,26-14,48) y 11,50 (7,37-15,63), respectivamente.

Ohri *et al* (94) en 28 pacientes en estadio III que recibieron tratamiento con QT-RT radical con un seguimiento de 39 meses encontraron valores de SG de 31,8 y SLP de 12,4 meses.

Autor	n	Estadio	Delimitación	SG	SLP	Tiempo seguimiento
Carvalho <i>et al.</i>	220	I-III	PET-TAC	21	–	–
Fleckenstein <i>et al.</i>	32	II-III	PET-TAC	19,3	11	27,2
van Baardwijk <i>et al.</i>	145	III	PET-TAC	25,0	14	30,9
Ulger <i>et al.</i>	103	III	T AC	23,1	12,87	22,63
Ohri <i>et al.</i>	28	III	TAC	31,8	12,4	39
Fierro Alanis <i>et al.</i>	47	II-IV	PET-TAC	26,3	14,8	29,9

Tabla 17- Seguimiento de pacientes con CPCNP tratados con radioterapia radical. Comparación de SG y SLP de los pacientes con CPCNP tratados mediante QT-RT radical. Se señala el método de delineación del volumen, el estadio, los valores SG, SLP y tiempo de seguimiento. SG= supervivencia global. SLP= supervivencia libre de progresión.

Valor pronóstico de los parámetros metabólicos y morfológicos de la PET-TAC

Lin *et al* (160), en un estudio en el cual no se utilizó la PET-TAC para la planificación de radioterapia, valoró el valor pronóstico del SUVmax de la lesión en la PET de estadificación, en 88 pacientes con CPCNP estadio I-III tratados mediante QT-RT radical, observándose que un mayor estadio T (de la clasificación TNM) se asocia a aumento del valor SUVmax ($P=0,048$). No obstante, en el análisis

univariante log -rank test, no se encontraron diferencias significativas entre log (SUVmax) y SG ($p=0,21$; HR= 0,83) analizando el valor SUVmax como una variable continua. Cuando se analizó SUVmax como variable discreta (alto o bajo en función del valor de la mediana), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al igual que en nuestro estudio.

Sin embargo Ulger *et al* (143) en 103 pacientes con CPCNP estadificados mediante PET-TAC y tratados QT-RT radical (planificación con TAC) encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global (SG) en relación a un elevado SUVmax ($\geq 10,7$) con un OR de 23% o bajo ($\text{SUVmax} < 10,7$) con OS de 3 años en análisis univariante ($p=0,006$), valor SUVmax que surge de la mediana.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Una vez realizado éste estudio quedan abiertas muchas líneas de investigación, algunas de ellas ya transitadas por otros autores que sirvieron de marco teórico para realizar éste trabajo.

Es imperiosa la necesidad de realizar un trabajo de diseño prospectivo en el cual poder evitar muchas de las dificultades técnicas y metodológicas a las que nos enfrentamos. Un estudio que permita valorar la variabilidad intra e interobservador, aspecto que no pudimos comparar en el presente trabajo y en el cual podamos medir además del GTV, otros volúmenes de planificación de radioterapia, como el PTV (que en el estudio actual por problemas técnicos a la hora de recuperar el estudio de planificación original, fue valorado mediante la opinión del experto sin una medida objetiva) y el CTV, así como los cambios reales en la dosis de planificación de radioterapia y su impacto en la disminución de la toxicidad al comparar la dosis prescrita en los órganos de riesgo.

Algunos de nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos, atribuido al menos en parte al número limitado de casos, lo que haría aconsejable un estudio con un mayor número de pacientes.

Otro punto a incorporar es el método de delineación, si bien el método visual es el recomendado por las guías IAEA 2014 (123) en la práctica clínica, sería interesante la comparación con métodos semiautomáticos o automáticos de delineación según los diferentes umbrales recomendados, sabiendo que aún no existe un consenso sobre cuál es el más adecuado.

En cuanto al protocolo de adquisición de la PET-TAC de planificación, existe gran heterogeneidad en los estudios publicados, nuestro estudio ha seguido las recomendaciones de la IAEA en cuanto a la adquisición y a los tiempos recomendados previo al inicio de la radioterapia.

Por otra parte, aunque la irradiación ganglionar electiva no se recomienda en el CPCNP (95) y la radiación nodal selectiva del mediastino es de uso extendido en los grupos que utilizan la PET-TAC para la planificación de radioterapia debido a los valores elevados de sensibilidad y especificidad de la PET-TAC en la estadificación del mediastino, sería de gran relevancia poder incorporar la confirmación histológica sistemática del mediastino en los protocolos de actuación de nuestro centro (130).

CONCLUSIONES

Las conclusiones del trabajo que se derivaron finalmente del objetivo general y de sus objetivos específicos son:

1. La PET-TAC ^{18}F -FDG de planificación aporta información adicional relevante al detectar lesiones no conocidas y definir mejor los volúmenes de planificación de radioterapia, modificando por ello la actitud diagnóstica y terapéutica:
 - a. Contraindica el tratamiento radioterápico con intención radical en un 13,5% y modifica la estadificación clínica TNM en el 23% con el consiguiente valor pronóstico, evitando tratamientos innecesarios.
 - b. Genera cambios la intención del tratamiento radioterápico de curativo a paliativo en el 7,7 %.
 - c. En base a los datos de la encuesta realizada a los oncólogos radioterapeutas se observan cambios en el PTV y en la dosis prescrita.
 - d. Se observan variaciones en el GTV-T y en el número de estaciones ganglionares (siendo mayor el número de estaciones ganglionares detectadas en la PET que en la TAC), diferencias que son estadísticamente significativas.
2. El impacto sobre las decisiones diagnósticas y terapéuticas de la PET-TAC de planificación de radioterapia es elevado-moderado en base a la escala de Hicks *et al.*

3. En los pacientes que la PET-TAC de planificación no presenta impacto la información aportada por la PET se confirmó en la evolución clínica (verdadero positivo).
4. En los pacientes que recibieron QT-RT con intención radical los parámetros de supervivencia obtenidos son similares a los observados por otros grupos. que utilizan la TAC para la delineación de volúmenes (patrón de oro hasta el momento).
5. En nuestros pacientes no se encuentra asociación entre la información suministrada por la imagen metabólica y los parámetros de supervivencia.
6. La hipótesis general se cumple satisfactoriamente: la PET-TAC tiene un impacto elevado–moderado sobre la actitud diagnóstico–terapéutica en la planificación de la radioterapia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24: p. 792-800.
2. De Santis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin*. 2014; 64: p. 252-71.
3. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Lopez-Campos J, Jara-Palomares L, Otero R, Vigil E. Lung cancer mortality in Spain: estimating the future burden to the year 2028. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15: p. 1117-21.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62: p. 10-29.
5. Sanchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover AM, et al. The EpicliCP-2003 study: A multicenter epidemiological and clinical study of lung cancer in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42(9): p. 446-52.
6. Wakelee HA, Gomez SL, Chang ET. Sex differences in lung-cancer susceptibility: a smoke screen. *Lancet Oncol*. 2008; 9: p. 609-10.
7. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskan. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol*. 2007; 25: p. 472-78.
8. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005. ; 128: p. 370-81.
9. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Lopez-Campos J, Vigil E, Otero R. Lung cancer mortality trends in Spain between 1980 and 2005. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: p. 70-74.
10. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, March J. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009; 45: p. 931-91.
11. Alberg A J SJ. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003; 123: p. 21S-49S.
12. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 2005. ; 92: p. 426-29.
13. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Montes-Martinez A. Dose-response relationship between tobacco and lung cancer: new findings. *Eur J Cancer Prev*. 2003; 12: p. 257-63.
14. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink H, Harris CC. WHO IARC Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart Lyon, France: IARC Press; 2004.
15. Sanz-Santos J, Andreo F, Ruiz-Manzano J. Carcinoma broncoalveolar: un término a actualizar. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(4): p. 157-58.
16. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Katabe Y. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory

Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc.* 2011; 8: p. 381-85.

17. Nakamura H, Saji H, Shinmyo T, Tagaya R, Kurimoto N, Koizumi H, et al. Close association of IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes with glucose-uptake in positron emission tomography. *Lung Cancer.* 2015; 87: p. 28-33.
18. Detterbeck FC, Zelman Lewis S, Diekemper R. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013; 143(5): p. 7S–37S.
19. Solomon B, Zakowski M, Pao W, Thornton R, Ladanyi M, Kris G, et al. Core Needle Lung Biopsy Specimens: Adequacy for EGFR and KRAS Mutational Analysis. *AJR, Am J Roentgenol.* 2010; 194: p. 266-269.
20. Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, Filipits M, Taron M. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thorac Oncol.* 2010; 10: p. 1706-13.
21. Rosell R, Moran T, Queralt C, Taron M, Gonzalez-Larriba JL, Porta R. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(3): p. 958-67.
22. Ma J, Ward EM, Smith R, Jemal A. Annual number of lung cancer deaths potentially avertable by screening in the United States. *Cancer.* 2013; 119: p. 1381-85.
23. Detterbeck C, Postmus E, Tanoue T. *The Stage Classification of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013; 143(5 suppl.): p. 191S-e210S.
24. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J Thorac Oncol.* 2009; 4(6): p. 671-73.
25. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York, NY : Springer; 2009.
26. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 15(1): p. 4-9.
27. de Groot PM, Carter BW, Bentancourt SL, Erasmus JJ. Staging of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2015; 36: p. 179-96.
28. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(5): p. 568-77.
29. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(9): p. 454–465.
30. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24(6S): p. 89-98.

31. Quint LE, Francis IR, Wahl RL, Gross BH, Glazer GM. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods. *AJR, Am J Roentgenol.* 1995; 164: p. 1349-59.
32. Silvestri A, Gould K, Margolis L, Tanoue T, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest.* 2007; 132(3): p. 178S-201S.
33. Silvestri A, Gonzalez V, Jantz A, Margolis L, Gould K, Tanoue T, et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013; 143(5): p. 211S-e250S.
34. Rossel Gratacos A, Ginés Gibert A, Serra Mitjans M, Gámez Cenzano C. Estadificación mediastínica del cáncer de pulmón en el siglo XXI: un reto de carácter multidisciplinario. *Med Clin.* 2008; 130(11): p. 415-22.
35. Sanchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(9): p. 454-65.
36. Grootjans W, Lioe-Fee GO, Troost E, Visser E, Oyen W, Bussink J. PET in the management of locally advanced and metastatic NSCLC. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015.
37. Peñuelas I. Radiofármacos PET. *Rev. Esp. Med. Nuclear.* 2001; 20(6): p. 477-98.
38. Carreras JL LLAC. PET en oncología.. In JL C. Oncología-Hematología.: Nova Sidonia; 2002.
39. Ruiz Guijarro JA. Tomografía por emisión de positrones (PET): evolución y futuro. *Radiobiología.* 2007; 7: p. 148-56.
40. von Schulthess GK HT. Imaging and PET-PET/CT imaging. *J Radiol.* 2008; 89: p. 438-448.
41. Bergmann H. Cámaras para Tomografía por emisión de Positrones. In Soriano A, Martín-Comín J, García Vicente AM. *Medicina Nuclear en la práctica clínica.* Madrid: Aula Medica Formación en salud; 2009. p. 17-28.
42. Bailey DL, Antoch G, Bartenstein P, Barthel H, Beer AJ, Biasdas S, et al. Combined PET/MR: The Real Work Has Just Started. Summary Report of the Third International Workshop on PET/MR Imaging; February 17–21, 2014, Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol.* 2015; 17(3): p. 297-312.
43. Townsend DW. Dual-Modality Imaging: Combining Anatomy and Function. *J Nucl Med.* 2008; 49(6): p. 938-55.
44. Jakoby BW, Bercier Y, Conti M, Casey ME, Townsend DW. Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Phys. Med. Biol.* 2011; 56(8).
45. Martí-Climent JM, Prieto E, Dominguez-Prado I, García-Velloso MJ, Rodríguez-Fraile M, Arbizu J, et al. Contribution of time of flight and point spread function modeling to the performance characteristics of the PET/CT Biograph mCT scanner. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013; 32(1): p. 13-21.
46. Carreras Delgado JL, Lapeña Gutierrez L, Madariaga Unceta-Barrenechea MP. La imagen PET-TC en radioterapia. In Calvo FA, editor. *Oncología Radioterápica- principios, métodos, gestión y práctica clínica.* Madrid: Arán; 2010. p. 149-58.

47. Carreras Delgado JL, Cabrera Martín MN. Introducción. In Carreras Delgado JL. Utilidad de la PET-TAC en oncología-Series monográficas Real academia Nacional de Medicina. Madrid: Fundación Real Academia Nacional de Medicina; 2010. p. 13-21.
48. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, García Velloso MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). Rev. Esp. Med. Nuclear. 2002; 21(1): p. 41-60.
49. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Chiti A, Krause BJ. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015; 42(2): p. 328-54.
50. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation. J Nucl Med. 2013; 54: p. 647-58.
51. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. Semin Nucl Med. 2005; 35(2): p. 135-42.
52. Wachsmann JW, Gerbaudo VH. Torax-Normal and Benign Pathologic Patterns in FDG-PET/CT Imaging. PET Clin. 2014; 9: p. 147-68.
53. Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado. Madrid. www.muface.es. [Online].; 2011 [cited 2013 diciembre. Available from: www.muface.es.
54. CMS final decision on PET in solid tumors. J Nucl Med. 2013 aug; 54(8): p. 11N.
55. Boellaard R, O'Doherty J, Weber WA, Mottaghy F, Lonsdale M, Stroobant S, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;(37): p. 181—200.
56. Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. Semin Nucl Med. 1996; 26(4): p. 308-14.
57. Radiology AGaSCASppfpFPioACo. www.acr.org. [Online].; 2014 [cited 2015 July 22. Available from: <http://www.acr.org/~media/71B746780F934F6D8A1BA5CCA5167EDB.pdf>.
58. Usmanij EA, Geus-Oei LF, Bussink J, Oyen WJ. Update on F-18-fluoro-deoxy-glucose-PET/computed tomography in nonsmall cell lung cancer. Curr Opin Pulm Med. 2015; 21(4): p. 314-21.
59. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. J Nucl Med. 2009; 50: p. 122S-50S.
60. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash A, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. Clin Pharmacokinet. 2005; 44(10): p. 1051–65.
61. Chen HH, Chiu NT, Su WC, Guo HR, Lee BF. Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. Radiology. 2012; 264: p. 559-66.
62. Satoh Y, Onishi H, Nambu A, Araki T. Volume-based Parameters Measured by Using FDG PET/CT in Patients with Stage I NSCLC Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy: Prognostic Value. Radiology. 2014; 270(1): p. 275-81.

63. Herrmann K, Benz MR, Krause BJ, Pomykala KL, Buck AK, Czernin J. F18FDG PET/CT in evaluating response to therapy in solid tumors: where we are and where we can go. *J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 55: p. 620-32.
64. Fernández A, Duch J, Flotats A, Camacho V, Estorch M, Carrió I. Evaluación de la respuesta terapéutica y PET-TAC: ¿ realmente sólo importa el tamaño? *Rev Esp Med Nucl*. 2010; 29(4): p. 184-88.
65. Tirkes T, Hollar M, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of Traditional and New Criteria. *RadioGraphics*. 2013; 33: p. 1323-41.
66. Ghosh P. Reproducible Quantification in PET-CT: Clinical Relevance and Technological Approaches. [Online]. [cited 2014. Available from: www.siemens.com/mi.
67. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med*. 2004; 45(9): p. 1519-27.
68. Boktor RR, Walker G, Stacey R, Gledhill S, Pitman AG. Reference range for intrapatient variability in blood-pool and liver SUV for 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2013; 54(5): p. 677–82.
69. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Groheux D, et al. 18F-FDG PET Uptake Characterization Through Texture Analysis: Investigating the Complementary Nature of Heterogeneity and Functional Tumor Volume in a Multi-Cancer Site Patient Cohort. *J Nucl Med*. 2015; 56: p. 38-44.
70. Van Gómez López O, García Vicente AM, Honguero Martínez AF, Vega Caicedo CH, Jiménez Londoño GA, Poblete García VM, et al. Heterogeneidad tumoral valorada con FDG-PET/TC en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico: relación con parámetros metabólicos. *Rev Esp Med Nucl*. 2013; 32(Supl 1).
71. MacManus M, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, Danna M, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radioth Oncol*. 2009; 91(3): p. 85-94.
72. Pedraza Muriel V, Clavo Varas B, Romero Fernandez J, Lara Jimenez PC. Radiobiología. In F C. *Oncología Radioterápica- principios, métodos, gestión y práctica clínica*. ARAN; 2010. p. 29-88.
73. De las Heras Gonzalez M. *Manuales prácticos de Oncología-Radioterapia*. ARÁN; 2008.
74. Lopez Torrecilla J, Gonzalez Sanchis A, Gordo Partearroyo JC. Radioterapia. In Calvo Felipe. *Oncología radioterápica-principios, métodos, gestión y práctica clínica.*: ARAN; 2010. p. 167-332.
75. Gould MK, Ananth L, Barnett P. A Clinical Model To Estimate the Pretest Probability of Lung Cancer in Patients With Solitary Pulmonary Nodules. *Chest*. 2007; 131(2): p. 383-88.
76. Swensen S, Silverstein M, Ilstrup DM, Schleck CE, Edell E. The Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules. *Arch Intern Med*. 1997; 157(8): p. 849-55.
77. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina Basada en la Evidencia. Como ejercer y enseñar la MBE*. Edición española ed.: Momento Médico Iberoamericana ,s.l;

1997.

78. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*. 2007; 132(3_S): p. 108S-130S.
79. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold C, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005; 237: p. 395-400.
80. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, Morgan AM, Aldrich MC, Massion PP, et al. Accuracy of FDG-PET to Diagnose Lung Cancer in Areas With Infectious Lung Disease. *JAMA*. 2014; 312(12): p. 1227-36.
81. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax*. 2011; 66: p. 315-19.
82. Chi A, Nguyen NP. The utility of positron emission tomography in the treatment planning of image-guided radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2014; 4(273): p. 1-7.
83. Brocken P, van der Heijden HF, Dekhuijzen PN, Peters-Bax L, de Geus-Oei LF. High Performance of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Contrast-Enhanced CT in a Rapid Outpatient Diagnostic Program for Patients with Suspected Lung Cancer. *Respiration*. 2014; 87: p. 32-7.
84. Gambhir SS, Czemin J, Scjwimmer J, Silverman D, Coleman E, Phelps M. A Tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*. 2001; 42: p. 1-93S.
85. Eberhardt W, De Ruyssche D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2015; 26: p. 1573-88.
86. Hwangbo B, Ki Kim S, Hee-Seok L, Hyun Sung L, Moon Soo K, Jong Mog L, et al. Application of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Following Integrated PET/CT in Mediastinal Staging of Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2009; 135(5): p. 1280-87.
87. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean C, Demas AN, Shigemitsu , et al. Test Performance of Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Mediastinal Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139(11): p. 879-92.
88. Sebro R, Aparici CM, Hernandez-Pampaloni M. FDG PET/CT evaluation of pathologically proven pulmonary lesions in an area of high endemic granulomatous disease. *Ann Nucl Med*. 2013; 27: p. 400-05.
89. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2002; 359(9315): p. 1388-92.
90. A. GG, Kim MB, Xanthopoulos EP, Pryma DA, Grover S, Plastaras JP, et al. Stage Migration in Planning PET/CT Scans in Patients Due to Receive Radiotherapy for Non — Small-Cell

- Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2014 January; 15(1): p. 79-85.
91. Heusch P, Buchbender C, Köhler J, Nensa F, Gauler T, Gomez B, et al. Thoracic Staging in Lung Cancer: Prospective Comparison of 18F-FDG PET/MR Imaging and 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2014; 55(3): p. 373-78.
92. Machtay M, Duan F, Siegel BA, Snyder BS, Gorelick JJ, Reddin JS, et al. Prediction of Survival by [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Definitive Chemoradiation Therapy: Results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 Trial. J Clin Oncol. 2013; 31: p. 3823-30.
93. Akhurst T, MacManus M, Hicks RJ. Lung Cancer. PET Clin. 2015; 10: p. 147-58.
94. Ohri N, Piperdi B, Garg MK, Bodner WR, Gucalp R, Pérez-Soler R, et al. Pre-treatment FDG-PET predicts the site of in-field progression following concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2015; 87: p. 23-27.
95. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, Price A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Recommendations for Planning and Delivery of High-Dose, High-Precision Radiotherapy for Lung Cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: p. 5301-10.
96. Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, Mayer B, Specht HM, Papp L, et al. Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. Pyka et al. Radiation Oncology. 2015; 10(100): p. 1-9.
97. Dong X, Wu P, Sun X, Li W, Wan H, Yu J, et al. Intra-tumour 18F-FDG uptake heterogeneity decreases the reliability on target volume definition with positron emission tomography/computed tomography imaging. J Med Imaging Radiat Oncol. 2015; 59: p. 338-45.
98. O'Brien ME, Myerson JS, Coward JJ, Puglisi M, Trani L, Wotherspoon A, et al. A phase II study of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET-CT in non-small cell lung cancer patients receiving erlotinib (Tarceva); objective and symptomatic responses at 6 and 12 weeks. Eur J Cancer. 2012; 48(1): p. 68-74.
99. Bengtsson T, Hicks RJ, Peterson A, Port RE. 18F-FDG PET as a surrogate biomarker in non-small cell lung cancer treated with erlotinib: newly identified lesions are more informative than standardized uptake value. J Nucl Med. 2012; 53(4): p. 530-7.
100. Kahraman D, Holstein A, Scheffler M, Zander T, Nogova L, Lammertsma AA, et al. Tumor lesion glycolysis and tumor lesion proliferation for response prediction and prognostic differentiation in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with erlotinib. Clin Nucl Med. 2012; 37(11): p. 1058-64.
101. He YQ, Gong HL, Deng YF, Li WM. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. Ata Radiol. 2014; 55(3): p. 309-17.
102. Antoniou AJ, Marcus C, Tahari AK, Wahl RL, Subramaniam RM. Follow-up or Surveillance (18)F-FDG PET/CT and Survival Outcome in Lung Cancer Patients. J Nucl Med. 2014; 55(7): p. 1062-8.
103. Bo Han S, Pan H, Yu L, Wang R.. A Study on the Application of 18F-FDG-PET-CT for the Radiotherapy of Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Chinese Journal of Lung

Cancer. 2010; 13(7): p. 700-05.

104. Grootjans W, Geus-Oei LF, Troost EG, Visser EP, Oyen WJ, Bussink J. PET in the management of locally advanced and metastatic NSCLC. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12(7): p. 395-407.
105. Machtay M, Paulus R, Moughan J, Komaki R, Bradley J, Choy H, et al. Defining Local-regional Control and Its Importance in Locally Advanced Non-small Cell Lung Carcinoma: An RTOG Analysis. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(4): p. 1-14.
106. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: p. 2181-90.
107. Rodriguez N, Sanz X, Trampal C, Foro P, Reig A, Lacruz M, et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of lung cancer: is the tumor uptake value-based approach appropriate for lymph node delineation? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 78(3): p. 659-66.
108. De Ruyscher D, Nestle U, Jeraj R, Macmanus M. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Lung Cancer.* 2012; 75(2): p. 141-45.
109. De Ruyscher D, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Utama I, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(4): p. 988-94.
110. De Ruyscher D, Wanders S, Minken A, Lumens A, Schiffelers J, Stultiens C, et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. *Radiother Oncol.* 2005; 77(1): p. 5-10.
111. Hoffmann SA, Troost EG, Huizenga H, Kaanders JH, Bussink J. Individualized dose prescription for hypofractionation in advanced non-small-cell lung cancer radiotherapy: an in silico trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(5): p. 1596–1602.
112. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2000; 55: p. 317–24.
113. Chiti A, Kirienko M, Grégoire V. Clinical use of PET-CT data for radiotherapy planning: What are we looking for? *Radiother Oncol.* 2010; 96: p. 277-79.
114. Gregoire v, Chiti A. PET in radiotherapy planning: Particularly exquisite test or pending and experimental tool? *Radiotherapy and Oncology.* 2010; 96: p. 275-76.
115. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, et al. Comparison of Different Methods for Delineation of F18-FDG PET-Positive Tissue for Target Volume Definition in Radiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med.* 2005; 46: p. 1342-48.
116. Bayne M, Hicks RJ, Everitt S, Fimmell N, Ball D, Reynolds J, et al. Reproducibility of "intelligent" contouring of Gross Tumor Volume in Non-Small-Cell Lung Cancer on PET/CT images using a standardized visual method. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 77(4):

- p. 1151-57.
117. MacManus M, Hicks R. The Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radiation Therapy Planning for Patients with Lung Cancer. *Semin Nucl Med.* 2012; 42: p. 308-19.
 118. Devic S. Towards Biological Target Volumes Definition for Radiotherapy Treatment Planning: Quo Vadis PET/CT? *J Nucl Med Radiat Ther.* 2013; 4(3): p. 1-10.
 119. Lee JA. Segmentation of positron emission tomography images: Some recommendations for target delineation in radation oncology. *Radiother Oncol.* 2010; 96: p. 302-07.
 120. Thorwarth D, Geets X, Paiusco M. Physical radiotherapy treatment planning based on functional PET/CT data. *Radiother Oncol.* 2010; 96: p. 317-24.
 121. De Ruyscher D, Kirsch CM. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Radiother Oncol.* 2010; 96: p. 335-38.
 122. Ling CC, Humm J, Larson S, Amols H, Fuks Z, Leibel S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): Biological imaging and biological conformality. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; 47(3): p. 551-60.
 123. Konert T, Vogel W, MacManus MP, Nestle U, Belderbos J, Gregoire V, et al. PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent. *Radiother Oncol.* 2015.
 124. Abramyuk A, Appold S, Zöphel K, Baumann M, Abolmaali N. Quantitative modifications of TNM staging, clinical staging and therapeutic intent by FDG-PET/CT in patient with non small cell lung cancer scheduled for radiotherapy- A retrospective study. *Lung Cancer.* 2012; 78: p. 148-52.
 125. Geraldo Roig, L. Impacto del Estudio PET-TC en la Planificación de Radioterapia en Pacientes con Cáncer de Pulmón. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, Departament De Medicina; 2012.
 126. Vila A, Sánchez-Reyes A, Conill C, Gispert JD, Trampal C, Láinez C, et al. Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) for better target volume definition in radiation therapy planning. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12(5): p. 367-73.
 127. Carvalho S, Leijenaar R, Rios Velazquez E, Oberije C, Parmar C, Van Elmpt W, et al. Prognostic value of metabolic metrics extracted from baseline positron emission tomography images in non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica.* 2013; 52: p. 1398-1404.
 128. Fleckenstein J, Hellwig D, Kremp S, Grgic A, Groschel A, Kirsch CM, et al. F18-FDG-PET Confined Radiotherapy of Locally advanced NSCLC with concomitant chemotherapy: result of the PET-Plan Trial. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011; 81(4): p. e283-89.
 129. van Baardwijk A, Reymen B, Wanders S, Borger J, Óllers M, Dingemans AMC, et al. Mature results of phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: p. 2339-46.
 130. Lin P, Koh ES, Lin M, Vinod SK, Ho-Shon I, Yap J, et al. Diagnostic and staging impact of radiotherapy planning FDG-PET-CT. *Radiother Oncol.* 2011; 101: p. 284–90.
 131. Figueira A, Monteiro A, Meireles P, Carvalho A, Alves L, Fontes P, et al. IMRT Plan

Evaluation according to ICRU Report 83. In Proceedings of the 53rd Annual ASTRO Meeting; 2011. p. S849.

132. Hanna GG, McAleese J, Carson KJ, Stewart DP, Cosgrove VP, Eakin RL, et al. (18)F-FDG PET-CT simulation for non-small-cell lung cancer: effect in patients already staged by PET-CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 May 1; 77(1): p. 24-30.
133. Li-Jie Y, Yu XB, Ren YG, Gu GH, Ding TG, Lu Z. Utilization of PET-CT in target volume delineation for three-dimensional conformal radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer and atelectasis. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013; 8(1): p. 1-7.
134. Zheng Y, Sun X, Wang J, Zhang L, Di X, Xu Y. FDG.PET/CT imaging for tumor staging and definition of tumor volumes in radiation treatment planning in non.small cell lung cancer. *Oncology Letters*. 2014; 7: p. 1015-20.
135. Hicks RJ, Kalff V, MacManus P, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF, et al. 18F-FDG PET Provides High-Impact and Powerful Prognostic Stratification in Staging Newly Diagnosed Non- Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med*. 2001; 42: p. 1596-1604.
136. Hicks RJ, Kalff V, MacManus P, Ware RE, McKenzie AF. The Utility of F18-FDG PET for Suspected Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer After Potentially Curative Therapy: Impact on Manegemnet and Prognostic Stratification. *J Nucl Med*. 2001; 42: p. 1605-13.
137. Delgado Bolton RC. La tomografía por emisión de positrones con F18-Fluoro-2-deoxi-d-glucosa en tumor de origen desconocido: mea-análisis y evaluación de la eficacia. 2004. Tesis doctoral. UCM. Departamento de Radiología y Medicina Física.
138. Fryback DG, Thornbury JR. The Efficacy of Diagnostic Imaging. *Med Decis Making*. 1991; 11: p. 88-94.
139. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*. 1945; 1(6): p. 80-3.
140. Siegel S. Non-parametric statics for the behavioral sciences. New York: McGraw-Hill; 1956.
141. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H. F18 uptake by PET predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(6): p. 1136-43.
142. Horne ZD, Clump D, Vargo J, Shah S, Beriwal S, Burton S, et al. Pretreatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2014; 9(41): p. 1-6.
143. Ulger S, Yilmaz Demirci N, Nazan Eroglu F, Hulya Cengiz H, Tunc M, Tatci E, et al. High FDG uptake predicts poorer survival in locally advanced nonsmall cell lung cancer patients undergoing curative radiotherapy, independently of tumor size. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140: p. 495-502.
144. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent Stage III non–small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Oncol Biol Phys Radiat*. 2001 June 1; 50(2): p. 287-93.
145. Mac Manus MP, Everitt S, Bayne M, Ball D, Plumridge N, Binns D, et al. The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with nos-small cell lung cancer: Results of a prospective study wirh mature survival

- data. *Radiother Oncol.* 2013; 106: p. 292-98.
146. Kolodziejczyk M, Kepka L, Dziuk M, Zawadzka A, Gizewska A, Bujko K. Impact Of [18f]Fluorodeoxyglucose PET-CT Staging On Treatment Planning In Radiotherapy Incorporating Elective Nodal Irradiation For Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2011; 80: p. 1008–14.
147. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 May 1; 59(1): p. 78-86.
148. Pommier P, Touboul E, Chabaud S, Dussart S, Le Pechoux C, Giammarile F, et al. Impact of (18)F-FDG PET on Treatment Strategy and 3D Radiotherapy Planning in Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Study. *AJR. Am J Roentgenol.* 2010 August; 195(2): p. 350-55.
149. Everitt S, Herschtal A, Callahan J, Plumridge N, Ball D, Kron T, et al. High Rates of Tumor Growth and Disease Progression Detected on Serial Pretreatment Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scans in Radical Radiotherapy Candidates With Nonsmall Cell Lung Cancer. *Cancer.* 2010; 116: p. 5030-37.
150. Everitt S, Plumridge N, Herschtal A, Bressel , Ball D, Callahan J, et al. The impact of time between staging PET/CT and definitive chemo-radiation on target volumes and survival in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013; 106: p. 288-91.
151. Morarji k, Fowler A, Vinod SK, Shon IH, Laurence JM. Impact of FDG-PET on lung cancer delineation for radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012; 56: p. 195-203.
152. Bradley J, Bae K, Choi N, Forster K, Siegel BA, Brunetti J, et al. A Phase II Comparative Study Of Gross Tumor Volume Definition With Or Without PET/CT fusion in dosimetric Planning for Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Analysis Of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2012; 82: p. 435–41.
153. Nestle U, Walter K, Schmidt S. FDG-PET for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44: p. 593-597.
154. Ibeas P, Cantos B, Gasent JM, Rodriguez B, Provencio M. PET-CT in the Staging and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011; 13(6): p. 368-77.
155. Igdem S, Alco G, Ercan T, Ünalan B, Kara B, Geceer G, et al. The application of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radiation Treatment Planning: Effect on Gross Target Volume definition and Treatment Management. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010; 22: p. 173-78.
156. Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 2000; 117(2): p. 358-64.
157. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79(1): p. 375-82.
158. van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, Lamers R, Boersma L, Wanders R, et al. Increased Therapeutic Ratio by 18-FDG-PET CT planning in patients with clinical CT Stage N2-N3M0

- non-small-cell Lung Cancer: a modeling study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005; 61(3): p. 649-55.
159. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Hurkmans C, Le Pécoux C, Price A, Senan S. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Recommendations for planning and delivery of high-Dose, high-Precision Radiotherapy for Lung cancer. *J Clin oncol.* 2010; 28: p. 5301-10.
 160. Lin MY, Wu M, Brennan S, Campeau MP, Sidney Binns D, MacManus M, et al. Absence of Relationship between Tumor F18-fluorodeoxyglucose Standardized Uptake Value and Survival in Patients Treated with Definitive Radiotherapy for Non-Small- Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: p. 377-82.
 161. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63: p. 11-30.
 162. FORD EC, Herman J, Yorke E, Wahl RL. 18F-FDG PET/CT for Image-Guided and Intensity-Modulated Radiotherapy. *J Nucl Med.* 2009 October; 50(10): p. 1655-65.
 163. DER WEL AV, Nijsten S, Hochstenbag M, Lamers R, Boersma L, Wanders R, et al. Increased Therapeutic Ratio By 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 Non-Small-Cell Lung cancer: a Modeling Study. *Int.J.Radiat Oncol Biol. Phys.* 2005; 61(3): p. 649-55.
 164. Alexander C, Nguyen NP. The utility of positron emission tomography in the treatment planning of image-guided radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2014 October; 4(273): p. 1-7.
 165. Billé A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico I, Borasio P, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 36(3): p. 440-45.
 166. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29(1): p. 26-9.
 167. Bettinardi V, Picchio M, Di Muzio N, Gianolli L, Gilardi MC, Messa C. Detection and compensation of organ/lesion motion using 4D-PET/CT respiratory gated acquisition techniques. *Radiother Oncol.* 2010; 96: p. 311-16.
 168. Prieto E, Martí-Climent JM, Gómez-Fernández M, García-Velloso MJ, Valero M, Garrastachu P, et al. Validación de técnicas de segmentación para la tomografía por emisión de positrones mediante imágenes ex-vivo de piezas quirúrgicas oncológicas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014; 33: p. 79-86.
 169. Bradley J, Thorstad W, Mutic S, Miller T, Bertrand R. Impact of FDG-PET on Radiation Therapy volume delineation in non -small-cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys.* 2004; 59(1): p. 78-86.
 170. Morarji K, Fowler A, Vinod SK, Shon IH, Laurence JM. Impact of FDG-PET on Lung Cancer Delineation for Radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012; 56(2): p. 195-203.
 171. Hanna GG, Van Sörnsen de Koste JR, Carson KJ, O'Sullivan JM, Hounsell AR, Senan S. Conventional 3D staging PET/CT simulation for lung cancer: impact of rigid and deformable

target volume alignments for radiotherapy treatment planning. Br J Radiol. 2011 October; 84: p. 919-29.

172. Vila A, Sanchez-Reyes A, Conill C, Gispert JD, Trampal C, Lainez C, et al. Comparison of Positron Emission Tomography (PET) and Computed Tomography (CT) for Better Target Volume Definition in Radiation Therapy Planning. Clin Transl Oncol. 2010 May; 12(5): p. 367-73.

APÉNDICE

Apéndice I

Cuaderno de recogida de datos (CRD) PET-TAC planificación

PET-TAC en planificación de radioterapia

Medico
remitente:

Sección I- Datos generales

Datos del paciente

Nombre:

NHC:

Edad al diagnóstico:

Diabetes: si/no

Historia Clínica

Enfermedad actual

Tipo histológico :

Diagnóstico histológico : si/no

Fecha dx histológico :

ESTADIO AL Dx

PET-TAC de estadificación :

SI : Pasar a la Sección II

NO : método de estadificación y fecha

Sección II- Datos primer PET-TAC (estadificación)

Fecha de la exploración:

Motivo petición:

Aspectos técnicos

Glucemia

Diabetes

Glucemia prePET

FDG

dosis

Contrastes :

iv

oral

TAC

MAs

kV

DLP

PET

cuerpo

cuerpo + cerebro incluido

cuerpo + cerebro sectorial
protocolo de cuello

Posición :
estándar
Planificación de RT

Hallazgos
Resumen :

Sección III. Datos PET-TAC de planificación

Fecha de la exploración:

Motivo petición:

Aspectos técnicos

Glucemia
Diabetes
Glucemia prePET

FDG
dosis

Contrastes
iv
oral

TAC

MAs

kV

DLP

Protocolo PET :

cuerpo

cuerpo + cerebro incluido

cuerpo + cerebro sectorial

protocolo de cuello

Posición

estándar

Planificación de RT

Hallazgos

Resumen :

Sección IV Análisis PET-TAC Planificación

1- ESTADIO post-PET-TAC planificación :

2- Tratamiento previo a PET-TAC: QT

no

Si :

- ✓ Esquema
- ✓ N° de ciclos
- ✓ Intervalo : semana /21 Dias
- ✓ Fecha del 1º
- ✓ Fecha del último

3- La PET-TAC contraindicó la RT?

No

Sí :

- ✓ Mtx a distancia
- ✓ Reducción del estadio y operable
- ✓ Ausencia de enfermedad activa
- ✓ Otros (especificar)

4- - Tratamiento de RT.

- previsto
- realizado :
- ✓ zona
- ✓ dosis
- ✓ otros
- ✓ si cambios, por que ?

5- - Fecha de inicio de RT

6- Fecha de FIN de RT

7- - Complicaciones e incidencias :

8- QT simultánea : SI/NO

- ✓ Esquema
- ✓ N° de ciclos
- ✓ Intervalo : semana /21 días
- ✓ Fecha del 1º
- ✓ Fecha del ultimo

- ✓ Ciclo que se comenzó la RT

9- - QT neoadyuvante : SI/NO

- ✓ Esquema
- ✓ N° de ciclos
- ✓ Intervalo : semana /21 días
- ✓ Fecha del 1º :
- ✓ Fecha del ultimo :
- ✓ Ciclo que se comenzó la RT

10-Intención de RT

11-Parámetros HDV :

- ✓ PTV : Dmax, Dmedia, Dmin, D prescrita
- ✓ GTV : PET positivo Dmax
- ✓ órganos críticos : Pulmón : V20, Dmedia
- ✓ Esófago : Dmedia
- ✓ Médula :Dmax

12- Parámetros de volumen obtenidos de la exploración PET-TAC (cc):

- ✓ TAC : T
- ✓ PET-TAC : T

13- Cambios en el número de estaciones ganglionares:

- ✓ Estaciones ganglionares en componente PET
- ✓ Estaciones ganglionares en componente TAC

14- La PET-TAC tuvo un impacto sobre el manejo o actitud diagnóstico-terapéutica en este paciente,

- ✓ El impacto fue elevado, es decir, modificó la intención de tratamiento (radical o paliativa), cambió la modalidad de tratamiento (RT a Cx, RT a QT, etc) o cuando un resultado negativo indujo un cambio de tratamiento paliativo a observación.
- ✓ El impacto fue moderado, modificó parcialmente el tratamiento, es decir, modificó la dosis, extensión u otros parámetros de un tratamiento (campo de radioterapia, etc.)
- ✓ El impacto fue bajo, es decir, cuando los resultados de la PET no indican la necesidad de realizar ningún cambio.
- ✓ No impacto cuando la decisión de manejo estaba en conflicto con la estadificación por PET-TAC y a pesar de ello no se modificó el manejo, o cuando toda la información disponible lleva a descartar como inapropiada la información suministrada por la PET-TAC.

Sección V: Seguimiento y valoración de respuesta

1- El control de respuesta de RT se realizó con:

- ✓ TAC
- ✓ PET-TAC
- ✓ Otros

2- Semanas post-tto en que se realizó:

Apéndice II

Presentación en Congresos de los resultados preliminares de este estudio

- **Planificación de radioterapia con PET-TAC ^{18}F -FDG en pacientes oncológicos: valoración del impacto sobre la actitud diagnóstico-terapéutica. Un estudio piloto.** Autores: P. Fierro Alanis, R. C. Delgado Bolton, C González Roiz, A. Prieto Soriano, M. N. Cabrera Martín, A. Ortega Candil, A. Doval, J. Corona Sánchez, M. de las Heras González, J. L. Carreras Delgado. XXX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular: A Coruña, Junio de 2010. Rev Esp Med Nucl. 2010; 29(Supl 1):33-86.
- **Radiotherapy Planning with ^{18}F -FDG PET/CT in Oncological Patients: Assessment of the Impact on Management. A Pilot Study.** Autores: M. P. Fierro Alanis, R. C. Delgado-Bolton, C. González Roiz, G. Salazar Andía, A. Prieto Soriano, M. Gonzalo Vázquez Masedo, J. Corona Sánchez, M. N. Cabrera Martín, A. Ortega Candil, M. de las Heras González, J. L. Carreras Delgado. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine: Viena (Austria), October 2010. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Oct; 37 Suppl 2:S198-503. PMID: 20848741
- **Valoración del impacto de la planificación de radioterapia con PET-TAC ^{18}F -FDG sobre la actitud diagnóstico-terapéutica en pacientes oncológicos.** M. P. Fierro Alanis. R. C. Delgado Bolton, A. Prieto Soriano, C. González Roiz, G. Salazar Andía, M. G. Vázquez Masedo, J. Corona Sánchez, M. N.

Cabrera Martín, A. Ortega Candil, M. García García-Esquinas, M. de las Heras González, J. L. Carreras Delgado. XIII Reunión Hispano Francesa de Medicina Nuclear: L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, 12 y 13 de noviembre de 2010.

- **Planificación de Radioterapia con PET-TAC F18-FDG en cáncer de pulmón: modificaciones del TNM e impacto sobre los volúmenes de planificación.** P. Fierro Alanis, C.Gonzalez Roiz, R.Delgado Bolton, P.Alcantara Carrió, M. De las Heras, J.L.Carreras. XXXI Congreso de la sociedad española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Bilbao. Junio, 2011. Rev Esp Med Nucl. 2011; 30(Supl 1):32-74
- **Impacto de la Planificación de Radioterapia con PET-TAC ¹⁸F-FDG sobre La Actitud Diagnóstico-Terapéutica en Cáncer De Pulmón.** María Patricia Fierro Alanis, Roberto Delgado Bolton, María Fernández Sáez, Andrea Prieto Soriano, Pino Alcántara Carrió, Juan Corona Sánchez, Alfredo González Maté, Manuel de las Heras González, José Luis Carreras. 32º Congreso SEMNIM. Cádiz, España. 2012. Seleccionado como "Highlights". Rev Esp Med Nucl. 2012; 31(Supl.1):2-39.
- **Radiotherapy Planning with 18F-FDG PET/CT in Lung Cancer: Assessment of the Impact on Management.** EANM'12 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Milán, ITALY. October 2012. María Patricia Fierro Alanis. Roberto Delgado Bolton. María Fernández Sáez. Pino Alcántara Carrió. Andrea Prieto Soriano. Juan Corona Sánchez. Alfredo González Maté. Manuel de las Heras González. José Luis Carreras. Premio de la Fundación para la investigación Hospital Clínico San Carlos 2012-2013. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39 (Suppl 2):S498-S611 .DOI 10.1007/s00259-012-2225-

Apéndice III

Lista de Abreviaturas

Abreviaturas	Significación
18F	Fluor-18 (Fluoruro)
18F-FDG	18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa
ACR	American College of Radiology
ADC	Adenocarcinoma
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATS	American Thoracic Society
BAL	lavado bronquio-alveolar
BAS	Citología aspirado bronquial?
BB	Fibrobroncoscopia con biopsia bronquial
BTB	biopsia transbronquial
BTV	Biological Target Volume
CMS	Centers for Medicare & Medicaid Services
CRD	Cuaderno de recogida de Datos
CTV	Clinical Target Volume (Volumen blanco clínico)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DS	Desviación estándar
E	Especificidad
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EBUS	Endobronchial ultrasonography
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

ERS	European Respiratory Society
FLT	F-18-fluoro-timidina
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
G-CSF	Factor estimulante de colonias
GLM	Modelo Lineal Generalizado
GLUT	transportadores específicos de membrana
GM-CSF	Factor estimulante de colonias, de granulocitos y macrófagos
GTV- M	Volumen macroscópico metástasis
GTV- N	Gross Nodal Target Volume
GTV- N	Volumen macroscópico adenopatías
GTV- PET-TAC	Volumen macroscópico en PET-TAC
GTV- T	Volumen macroscópico Tumoral
GTV- TAC	Volumen macroscópico en TAC
GTV-T	Gross Tumor Volume
Gy	gray
HDV	Histograma dosis-volumen
IAEA	International Atomic Energy Agency
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Intervalo de confianza
ICRU	International Comisión on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IM	Internal Margin (Margen interno)
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
ITV	Internal Target Volume (Volumen blanco con margen interno)
LBM	Lean Body Mass
LDCT	Low- dose computed tomography TAC de baja dosis
LOR	Line Of Response (Línea de Respuesta)

MBE	Medicina Basada en la Evidencia
MBq	Megabecquerelio
mCi	Milicurio
MeV	Megaelectrón-voltio
MUFACE	Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado
NET	Neuroendocrine Tumours Tumores Neuroendocrinos (TNE)
NLST	National Lung Screening Trial
NPS	Nódulo pulmonar solitario
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP)
OAR	Organ at Risk Órganos de riesgo (OR)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Overall Survival Supervivencia Global (SG)
PAAF	Punción-Aspiración con Aguja Fina
PACS	Picture Archiving and communication system
PERCIST	PET Response Criteria In Solid Tumors
PET	Positron Emission Tomography (Tomografía por emisión de positrones)
PET 18F-FDG	Tomografía por emisión de positrones con 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa
PFS	Progression Free Survival Supervivencia Libre de Progresión (SLP)
PTV	Planning Target Volumen
QT	Quimioterapia
QVM	Qualitative Visual Method
Rb	retinoblastoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RM	Resonancia magnética Resonancia magnética nuclear (RMN)
RT	radioterapia

RTE	radioterapia externa
S	Sensibilidad
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy (radioterapia estereotáxica)
SCLC	Small Cell Lung Cancer Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (CPCP)
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nacional de Salud
SUV	Standardized Uptake Value
SUVmax)	maximum Standardized Uptake Value
TAC 4-D	Gating-TAC
TBNA	Transbronchial needle aspiration
TFM	Tubo Fotomultiplicador
TGL	Tasa de glucólisis de la lesión
TNM	Tumor, Node, Metastasis
UH	Unidades Hounsfield
VDT	Volume Doubling Time
VI	Volumen irradiado
VMT	Volumen Metabólico Tumoral
VOI	Volume of Interest (volumen de interés)
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VT	Volumen tratado

Apéndice IV

Índice de Tablas

Tabla 1- Procedimientos de estadificación mediante técnicas no quirúrgicas	18
Tabla 2- Procedimientos de estadificación mediante técnicas quirúrgicas.	18
Tabla 3- Recomendaciones de la EANM versión 2.0 para la valoración de imágenes PET-TAC.....	30
Tabla 4- Protocolo de adquisición de la exploración PET-TAC en nuestro centro.....	84
Tabla 5- Clasificación del impacto descrita por Hicks <i>et al</i> (136) (135) adaptada por Delgado Bolton Tesis doctoral TOD (137) y modificada para PET-TAC en la planificación de Radioterapia.	97
Tabla 6- Modelo de eficacia descrito por Fryback y Thornbury (138). Adaptada por Delgado Bolton Tesis doctoral TOD (Tumor origen desconocido) y modificada para PET-TAC en planificación de Radioterapia (137).	100
Tabla 7- Tabla de salida de SPSS para muestras independientes que relaciona las variables <i>diferencia de volumen TAC y PET y presencia de atelectasia</i> . $p < 0,05$	105
Tabla 8- Características y diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio.....	112
Tabla 9- Localización de las metástasis detectadas en la PET-TAC de planificación.....	114
Tabla 10- Valoración de la estadificación pre/post PET-TAC de planificación. Cambio en la estadificación según AJCC TNM 7ª edición, método de estadificación inicial y tiempo transcurrido entre ambos estudios.....	116
Tabla 11- Datos del análisis descriptivo de volumen PET (GTV PET) y volumen TAC (GTVTAC).	118
Tabla 12- Datos descriptivos del número de estaciones ganglionares visualizadas en las imágenes PET y TAC.....	127
Tabla 13. Tabulación cruzada: Número de estaciones ganglionares en PET vs Número de estaciones ganglionares en TAC.	127
Tabla 14- Frecuencia y porcentaje del impacto de la PET-TAC de planificación según la clasificación de Hicks <i>et al</i>	130
Tabla 15- Distribución por estadio clínico (7ª edición TNM) del Impacto de la PET-TAC de estadificación y de la PET-TAC de planificación de radioterapia en los pacientes que tenían ambas exploraciones (n=31).....	131
Al analizar los parámetros de supervivencia, se valora el nivel 5 de eficacia (Tabla 16. Modelo de eficacia descrito por Fryback y Thornbury (138). Adaptada por Delgado Bolton Tesis doctoral TOD (137) y modificada para PET-TAC en planificación de Radioterapia).	150

Tabla 17- Seguimiento de pacientes con CPCNP tratados con radioterapia radical. Comparación de SG y SLP de los pacientes con CPCNP tratados mediante QT-RT radical. Se señala el método de delineación del volumen, el estadio, los valores SG, SLP y tiempo de seguimiento. SG= supervivencia global. SLP= supervivencia libre de progresión.....152

Apéndice V

Índice de Figuras

Figura 1- Mapa ganglionar IASLC que agrupa las estaciones ganglionares por zonas (Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 7ª edición) (28).....	13
Figura 2- Esquema de Townsend de una cámara PET-TAC en tándem (43).....	21
Figura 3- Acelerador lineal Varian Medical.	41
Figura 4-Volúmenes de planificación en Radioterapia. ICRU 50 y 62.....	45
Figura 5- Imagen de la pantalla de la estación de trabajo de planificación de radioterapia en un paciente con cáncer de pulmón donde se observa la distribución de los haces en los 3 ejes de las imágenes TAC del PET-TAC.	46
Figura 6- Adquisición PET-TAC con Gating respiratorio en paciente con Cáncer de pulmón (la flecha roja muestra el sensor que detecta el movimiento respiratorio y la flecha roja el trazado del ciclo respiratorio con el cual se sincroniza la adquisición en modo lista).....	63
Figura 7- Esquema del concepto de Biological Target Volume (BTv). Información acerca de la heterogeneidad tumoral y su correlato en la imagen funcional mediante el uso de diferentes radiotrazadores. (Tomado de C.C. Ling, J. Humm, S. Larson, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality (122)).....	65
Figura 8. Equipamiento utilizado para la adquisición PET-TAC de planificación. A- PET-TAC con sistema láser externo y mesa plana de carbono. B, C, D- Sistemas de fijación e inmovilización. E- láser y tatuaje en la intersección de las coordenadas.	86
Figura 9- Eje transaxial. Delimitación del GTv-T en ventana mediastino en imágenes de Fusión PET-TAC (derecha) y ventana pulmón de la TAC (izquierda).....	89
Figura 10- Delimitación de los órganos de riesgo (corazón, esófago, pulmones, médula ósea).....	90
Figura 11- Eje axial. Configuración de haces de radioterapia	92

Figura 12- Delimitación de los volúmenes de planificación en los 3 ejes en la exploración PET-TAC en un paciente con cáncer de pulmón localizado en el lóbulo superior derecho, con atelectasia asociada.....	93
Figura 13- Contraindicación de QT-RT radical.....	113
Figura 14- PET-TAC de planificación de radioterapia, en el que se detecta metástasis ósea en fémur izquierdo (flecha roja, sólo visualizada en la imagen PET).	114
Figura 15- Diagrama de cajas que valora la distribución de los datos en torno a la mediana del volumen PET(izquierda) y volumen TAC (derecha) en la que se puede comprobar la existencia de una serie de valores atípicos, lo que apoya la no normalidad de la variable.	118
Figura 16- Gráfico de dispersión de las variables Volumen PET y Volumen TAC para valorar su asociación.....	119
Figura 17- Gráfico que muestra la relación entre el volumen PET y volumen TAC a través de la variable “diferencia de volumen”.....	120
Figura 18- Diagrama de cajas de la variable Difvolumen PET/TAC en función de la presencia o ausencia de atelectasia.....	122
Figura 19- Dispersión del Volumen PET y Volumen TAC en función de la presencia o ausencia de atelectasia. Se puede apreciar que existe una tendencia a volúmenes mayores de TAC respecto a PET, en los casos que se registra presencia de atelectasia (mostrados en color verde). La línea que divide la gráfica es simplemente orientativa, y está referida a la línea de ajuste total considerando un modelo lineal.....	123
Figura 20- PET-TAC de planificación de radioterapia (derecha) en eje axial y estudio de planificación con delimitación de volúmenes (izquierda). Paciente de 67 años con diagnóstico de CPCNP estadio IIIA. Obsérvese la presencia de atelectasia y la importancia del componente PET para la delimitación más exacta del volumen tumoral.....	124
Figura 21- Gráfico de dispersión del Volumen PET y del Volumen TAC en función de la presencia (verde) o ausencia (azul) de neumonitis.	125
Figura 22- Gráfico de dispersión de estaciones ganglionares (PET y TAC). Se puede observar la existencia de una estrecha relación entre ambas variables y la tendencia a valores mayores en PET que en TAC.	128

Figura 23- Gráfico de barras en el que se observa la distribución (en percentage) del impacto de la PET-TAC de planificación según la clasificación de Hicks <i>et al.</i>	130
Figura 24- Distribución por Estadio (7 ^º edición TNM) del impacto de la PET-TAC de planificación de radioterapia	132
Figura 25. Supervivencia global Estadio IIIA Y IIIB (tiempo medido en días).	134
Figura 26. Supervivencia libre de enfermedad Estadio IIIA Y IIIB (Tiempo medido en días).	135